



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



Rafael da Silveira Pereira

SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DO BENZNIDAZOL,
PLANEJADOS A PARTIR DAS TÉCNICAS DE HIBRIDAÇÃO MOLECULAR E
BIOISOSTERISMO: NOVOS AGENTES TRIPANOCIDAS

OURO PRETO
Setembro de 2025

Rafael da Silveira Pereira

SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DO BENZNIDAZOL,
PLANEJADOS A PARTIR DAS TÉCNICAS DE HIBRIDAÇÃO MOLECULAR E
BIOISOSTERISMO: NOVOS AGENTES TRIPANOCIDAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia pela Escola de
Farmácia da Universidade Federal de Ouro
Preto, Minas Gerais, Brasil.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Belarmino de
Souza.

OURO PRETO

Setembro de 2025



FOLHA DE APROVAÇÃO

Rafael Pereira da Silveira

**Síntese de novos análogos estruturais do benznidazol, planejados a partir das técnicas de hibridação molecular e bioisosterismo:
novos agentes tripanocidas**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de farmacêutico

Aprovada em 03 de Setembro de 2025

Membros da banca

Dr. Thiago Belarmino de Souza - Orientador (Universidade Federal de Ouro Preto)
Ma. Mariana Araújo Marques (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Adriana Cotta Cardoso Reis (Universidade Federal de Ouro Preto)

Thiago Belarmino de Souza, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 09/09/2025



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Belarmino de Souza**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 09/09/2025, às 14:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0975584** e o código CRC **58577E9B**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me guiar e proteger.

Aos meus pais, Roseli, Ricardo e André, pelo apoio e pelo amor.

Aos meus tios, tias, avós, avôs, primas e primos, pelo apoio e incentivo.

Aos meus amigos e colegas que estiveram ao meu lado nessa jornada.

À Tita, por ter sido como uma segunda mãe para mim e por me acolher tão bem em outra cidade.

Ao Prof. Dr. Thiago Belarmino de Souza, pela oportunidade proporcionada, pelos ensinamentos e pela orientação, por servir como exemplo de dedicação e excelência acadêmica e pela amizade.

Aos professores Saulo, Celinho e Thiago, pelo grande trabalho desenvolvido na pesquisa, no ensino, na extensão e na gestão do LQMB.

A todos os integrantes e ex-integrantes do LQMB, pelos momentos de descontração e pela ajuda quando precisei, em especial Mariana, Igor, Bárbara, Augusto, Rúbia, Adriana Cotta, Adriana Torres, Maria Luísa, Iago, Marvin, Bruna e Aline.

À Escola de Farmácia, pelo ensino superior de excelência.

Ao Laboratório multiusuário de caracterização de moléculas (LMCM) da Escola de Farmácia da UFOP, pela realização dos experimentos de RMN.

À FAPEMIG (APQ-00490-22; RED-00110-23), ao CNPq (405032/2021-8) e à PROPPI-UFOP, pela concessão de bolsas de iniciação científica e recursos financeiros.

RESUMO

A doença de Chagas é uma doença tropical que continua sendo um grande desafio para a saúde pública em países como o Brasil. Devido à limitada atenção recebida em termos de pesquisa, investimento e políticas públicas, tanto em âmbito nacional quanto internacional, é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença negligenciada. Atualmente, as opções terapêuticas disponíveis são limitadas a dois fármacos principais, benznidazol e nifurtimox, que apresentam efetividade na fase aguda, porém possuem limitações consideráveis, especialmente no que se diz respeito à eficácia na fase crônica, além de toxicidade. Diante desse cenário, torna-se urgente o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes. Estudos recentes realizados pelo nosso grupo de pesquisa indicaram que o eugenol e seus análogos, bem como o núcleo 1,2,3-triazol, apresentam atividade promissora contra formas evolutivas do *Trypanosoma cruzi*. Com base nesses resultados, neste trabalho foi proposta a síntese de novos híbridos moleculares entre o benznidazol e o eugenol (e análogos), unidos a partir de um anel 1,2,3-triazólico. O planejamento destas novas substâncias foi guiado pelas estratégias de hibridação molecular e bioisosterismo, possibilitando a síntese de sete derivados triazólicos inéditos (**17–22** e **24**), que foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , além de espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Os compostos sintetizados encontram-se em fase de avaliação para determinar sua atividade tripanocida e citotoxicidade, visando identificar candidatos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos antichagásicos.

Palavras-chave: doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; benznidazol; eugenol; triazóis; hibridação molecular; bioisosterismo.

ABSTRACT

Chagas disease is a tropical illness that remains a major public health challenge in countries such as Brazil. Due to the limited attention it receives in terms of research, investment, and public policies, both nationally and internationally, it is classified by the World Health Organization (WHO) as a neglected disease. Currently, therapeutic options are restricted to two main drugs, benznidazole and nifurtimox, which are effective during the acute phase but have significant limitations, particularly regarding efficacy in the chronic phase and associated toxicity. In this context, the development of new, safer, and more effective therapeutic alternatives is urgently needed. Recent studies conducted by our research group have shown that eugenol and its analogs, as well as the 1,2,3-triazole core, exhibit promising activity against the evolutionary forms of *Trypanosoma cruzi*. Based on these findings, this study proposed the synthesis of new molecular hybrids between benznidazole and eugenol (and its analogs), linked through a 1,2,3-triazole ring. The design of these new compounds was guided by molecular hybridization and bioisosterism strategies, enabling the synthesis of seven novel triazolic derivatives (**17–22** and **24**), which were characterized by ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, as well as infrared absorption spectroscopy. The synthesized compounds are currently undergoing evaluation to determine their trypanocidal activity and cytotoxicity, with the aim of identifying promising candidates for the development of new anti-Chagas drugs.

Keywords: Chagas disease; *Trypanosoma cruzi*; benznidazole; eugenol; triazoles; molecular hybridization; bioisosterism.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Quantidade dos materiais de partida, produtos e rendimentos das reações de síntese dos derivados 5 e 6.	26
Tabela 2: Quantidade dos materiais de partida, produtos e rendimentos das reações de síntese dos éteres propargílicos 9-16.	28
Tabela 3: Quantidade dos materiais de partida, produtos e rendimentos das reações de síntese dos derivados 17-24.	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição global de casos de doença de Chagas, com base em estimativas oficiais, 2018	12
Figura 2: Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i>	15
Figura 3: Estruturas químicas do benznidazol e nifurtimox.	17
Figura 4: Mecanismo de ação proposto para o benznidazol	19
Figura 5: Mecanismo de ação proposto para o nifurtimox.....	20
Figura 6: Derivados do eugenol ativos contra o <i>T. cruzi</i> , recentemente descobertos por nosso grupo de pesquisa.	22
Figura 7: Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos propostos	23
Figura 8: Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos propostos	26
Figura 9: Estrutura geral das novas substâncias tripanocidas propostas.....	38
Figura 10: Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos propostos	39
Figura 11: Esquema de retrosíntese das substâncias propostas.	40
Figura 12: Proposta de mecanismo para formação dos derivados nitrados 5 e 6.....	42
Figura 13: Proposta de mecanismo para formação do derivado nitrado 7.	43
Figura 14: Proposta de mecanismo para a formação dos éteres propargílicos não nitrados (13-16).....	45
Figura 15: Proposta de mecanismo para a obtenção da benzilazida (26).	47
Figura 16: Proposta de mecanismo para reação “click”	48

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1	Doença de Chagas	12
2.1.1	Epidemiologia	12
2.1.2	Aspectos biológicos e clínicos da doença de Chagas.....	14
2.2	Fármacos antichagásicos	17
2.3	Eugenol e o planejamento de novos fármacos	21
3.	OBJETIVOS.....	24
3.1	Objetivo geral.....	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1	Procedimentos gerais.....	25
4.2	Síntese e caracterização das substâncias propostas.....	25
4.2.1	Procedimento geral para síntese dos derivados nitrados (5-8).....	26
4.2.1.1	Método I para síntese dos derivados nitrados (5 e 6).....	26
4.2.1.2	Método II para síntese do derivado nitrado (7).....	27
4.2.2	Procedimento geral para a síntese dos éteres propargílicos nitrados (9-12) e não nitrados (13-16)	28
4.2.3	Procedimento geral para a síntese da benzilazida (26)	29
4.2.4	Procedimento geral para a síntese dos triazóis (17-24).....	30
4.2.4.1	Dados de caracterização de 4-((4-allyl-2-metoxifenoxi)metil)-1-benzil-1H-1,2,3-triazol (17)	32
4.2.4.2	Dados de caracterização de 1-benzil-4-((2-metoxi-4-propilfenoxi)metil) 1H-1,2,3-triazol (18)	32
4.2.4.3	Dados de caracterização de 4-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3-metoxibenzaldeído (19)	33
4.2.4.4	Dados de caracterização de 1-benzil-4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol (20).....	34
4.2.4.5	Dados de caracterização de 4-((4-alil-2-metoxi-6-nitrofenoxi)metil)-1-benzil-1H-1,2,3-triazol (21).....	35
4.2.4.6	Dados de caracterização de 1-benzil-4-((2-metoxi-6-nitro-4-propilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (22).....	35
4.2.4.7	Dados de caracterização de 1-benzil-4-((2-nitrofenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (24).....	36
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38

5.1	Planejamento dos derivados	38
5.2	Síntese das substâncias planejadas	40
5.2.1	Obtenção dos derivados nitrados (5-8).....	41
5.2.2	Obtenção dos éteres propargílicos nitrados (9-12) e não nitrados (13-16)	44
5.2.3	Obtenção da benzilazida (26).....	46
5.2.4	Obtenção dos triazóis (17-24)	47
5.3	Caracterização química das substâncias sintetizadas	49
5.4	Avaliação do potencial tripanocida e da citotoxicidade das substâncias	54
6.	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS.....	56
	ANEXO 1.....	60
	Espectros na região do infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C das substâncias.....	60
	Substância 17:.....	60
	Substância 18:.....	62
	Substância 19:.....	65
	Substância 20:.....	67
	Substância 21:.....	70
	Substância 22:.....	72
	Substância 24:.....	75

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma enfermidade negligenciada que representa um importante desafio de saúde pública em diversos países, incluindo o Brasil. Clinicamente, apresenta-se em duas fases distintas: aguda e crônica. A fase aguda é predominantemente assintomática. Quando sintomática, a mortalidade varia entre 5% e 10%, principalmente em decorrência de miocardite ou meningoencefalite. A fase crônica, por sua vez, pode variar desde uma forma indeterminada até manifestações graves com comprometimento cardíaco. As classificações clínicas consideram não apenas o envolvimento cardíaco, mas também alterações digestivas ou uma combinação de ambos. Na maioria dos casos, o diagnóstico é realizado já na fase crônica (MEDEIROS et al., 2022).

Devido à escassa atenção dedicada à pesquisa, aos investimentos e às políticas públicas, tanto em nível nacional quanto internacional, a doença de Chagas é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença negligenciada. Um dos principais entraves no manejo da doença é a limitada disponibilidade de opções terapêuticas eficazes. Atualmente, apenas dois fármacos são aprovados para uso clínico: benznidazol e nifurtimox. Embora apresentem eficácia na fase aguda da doença, ambos possuem limitações importantes, especialmente no que diz respeito à eficácia na fase crônica e à toxicidade. Esses fármacos estão associados a diversos efeitos adversos, como reações cutâneas, cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios do sono, artrite e neuropatia periférica, entre outros (ALDASORO et al., 2018). Como consequência, entre 30% e 37% dos pacientes interrompem o tratamento (BESTETTI e BOCCHI, 2024).

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade urgente de novas alternativas terapêuticas que superem essas limitações, oferecendo um tratamento mais seguro e eficaz para a doença. Uma abordagem promissora para essa lacuna terapêutica é a exploração de compostos naturais bioativos, devido à sua diversidade química e biológica. Nesse contexto, o eugenol, um composto extraído principalmente do cravo da índia (*Syzygium aromaticum*), ganha notoriedade devido às suas propriedades biológicas, amplamente descritas na literatura científica. Estudos demonstram que o eugenol apresenta atividade tripanocida contra diferentes formas evolutivas do *Trypanosoma cruzi*, indicando seu potencial para o desenvolvimento de novos fármacos antichagásicos (SOUZA et al., 2020; ULANOWSKA e OLAS, 2021).

Em um dos trabalhos mais recentes do nosso grupo de pesquisa, que teve como objetivo desenvolver novos candidatos a fármacos antichagásicos, foi planejada uma nova estrutura análoga ao benznidazol, incorporando duas unidades farmacologicamente ativas, o eugenol (e seus análogos) e o núcleo 1,2,3-triazol. Dentre os compostos sintetizados, um derivado triazólico mostrou-se potencialmente ativo contra as formas epimastigotas de *T. cruzi* (REIS et al., 2023). Em outro estudo, um derivado nitrado do eugenol apresentou atividade significativa contra múltiplas formas evolutivas do *T. cruzi*, tendo um desempenho superior ao observado com o benznidazol nas mesmas condições. Além disso, o derivado exibiu índices de seletividade elevados frente a células Vero e H9c2, o que indica seu potencial como candidato seguro para desenvolvimento farmacológico (MELO et al., 2025).

Com o intuito de se avançar na busca por novos agentes antichagásicos, neste projeto foi proposto o planejamento e a síntese de novos híbridos moleculares entre o eugenol e o benznidazol, unidos a partir de um anel 1,2,3-triazólico, buscando a identificação de candidatos promissores a novos fármacos antichagásicos, capazes de superar as limitações dos tratamentos convencionais e contribuir para o enfrentamento de uma das doenças tropicais mais negligenciadas do mundo.

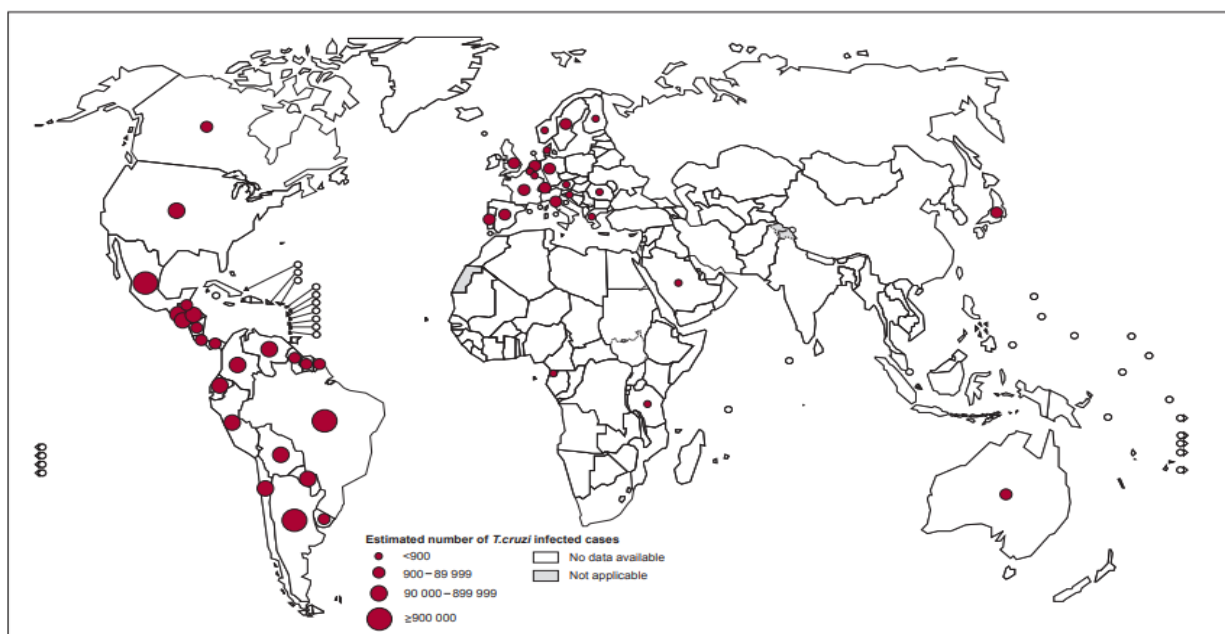
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença de Chagas

2.1.1 Epidemiologia

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* é uma infecção endêmica em países da América Latina, mas tem apresentado expansão geográfica devido à migração, mudanças ambientais e urbanização. Tradicionalmente associada a áreas rurais com más condições sanitárias, como casas de barro e telhados de palha, a doença é transmitida principalmente pelo inseto triatomíneo, também conhecido como “barbeiro” ou “kissing bug”. No entanto, sua epidemiologia vem se modificando, com o surgimento de casos autóctones em países não endêmicos, como os Estados Unidos, além da ampliação dos modos de transmissão, incluindo transfusões sanguíneas, transplantes, transmissão congênita e ingestão de alimentos contaminados (SWETT et al., 2024), conforme ilustrado na figura 1.

Figura 1: Distribuição global de casos de doença de Chagas, com base em estimativas oficiais, 2018



Fonte: Organização Mundial da Saúde (2018)

No Brasil, apesar dos avanços no controle da transmissão vetorial intradomiciliar e via transfusão, a doença de Chagas permanece como um importante problema de saúde pública. Entre 2012 e 2022, foram registrados 3.212 casos agudos, sendo mais de 95% deles na região Norte, principalmente no estado do Pará. A transmissão oral, frequentemente associada ao consumo de alimentos contaminados, como o açaí, foi responsável por mais de 80% dos casos notificados nesse período. O perfil dos acometidos demonstra maior incidência em homens jovens, de etnia parda e residentes em áreas com maior vulnerabilidade sanitária, o que reforça o caráter negligenciado da doença (LIMA et al., 2024). Esses dados evidenciam a necessidade de ações de vigilância regionais, com foco em educação sanitária, controle da cadeia alimentar e diagnóstico precoce nas áreas de maior risco.

De forma complementar, um estudo nacional analisando dados de mortalidade entre 2000 e 2019 revelou que a doença de Chagas foi mencionada em mais de 122 mil óbitos no Brasil, com predomínio da forma crônica com comprometimento cardíaco. As maiores taxas de mortalidade foram observadas em homens, idosos, pessoas negras e indivíduos com baixa escolaridade, concentrando-se principalmente nas regiões Centro-Oeste e Sudeste, em estados historicamente endêmicos como Goiás e Minas Gerais. Apesar da redução nas taxas de mortalidade ajustadas por idade, reflexo de avanços no controle vetorial e transfusional, observam-se disparidades regionais persistentes. (MELO et al., 2021).

Estima-se que, atualmente, entre 1,9 e 4,6 milhões de pessoas estejam infectadas por *Trypanosoma cruzi* no Brasil, o que corresponde a uma prevalência aproximada de 1,0 a 2,4% da população. Essa elevada prevalência está diretamente associada à significativa carga de mortalidade atribuída à doença de Chagas no país. Nos últimos dez anos, foram registradas, em média, cerca de 4.000 mortes anuais por essa enfermidade, o que a posiciona entre as principais causas de óbito por doenças infecciosas e parasitárias em território nacional. A análise territorial da vulnerabilidade para a forma crônica da doença (Doença de Chagas Crônica - DCC) indica maior concentração de risco nos estados de Goiás, Minas Gerais e Distrito Federal, enquanto estados como Amazonas, Roraima e Santa Catarina apresentam os menores índices. A recente inclusão da DCC como agravo de notificação compulsória nacional, implementada em 2020, representa um avanço importante para a vigilância epidemiológica. No entanto, ainda persistem desafios estruturais, como a subnotificação de casos, dificuldades no diagnóstico precoce, precariedade no acesso aos serviços de saúde e a manutenção de ciclos de transmissão vetorial ativa, sobretudo na região Amazônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

2.1.2 Aspectos biológicos e clínicos da doença de Chagas

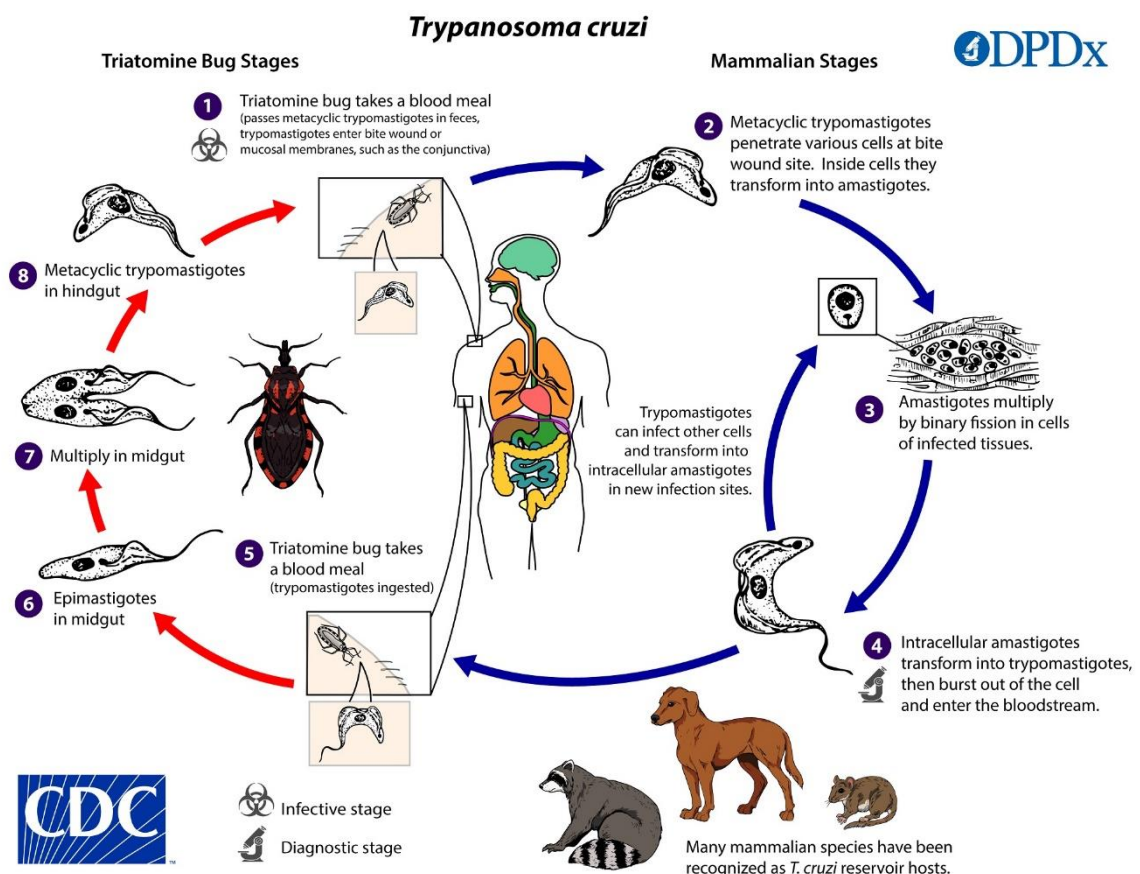
A transmissão da doença de Chagas ocorre por diferentes vias, sendo a vetorial a mais tradicional e historicamente relevante. Nesse mecanismo, o protozoário *Trypanosoma cruzi* é transmitido ao ser humano através das fezes contaminadas de insetos triatomíneos, conhecidos como “barbeiros”, que após picarem a pele do hospedeiro, defecam próximo ao local da picada. A infecção se dá quando as fezes contendo o parasita entram em contato com mucosas ou feridas na pele. Os triatomíneos pertencem principalmente aos gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, e muitas espécies apresentam grande capacidade de adaptação ao ambiente domiciliar e peridomiciliar, favorecendo a persistência da transmissão em regiões rurais e periféricas. Mesmo após o sucesso de programas de controle como a Iniciativa do Cone Sul, que eliminou *T. infestans* do domicílio humano em diversos países, ainda há focos residuais em estados brasileiros como Rio Grande do Sul e Bahia, bem como a emergência de outras espécies vetoras como *Panstrongylus megistus*, atualmente uma das mais importantes no Brasil (COURA, 2015).

Além da via vetorial clássica, outros mecanismos de transmissão da doença de Chagas também possuem relevância epidemiológica, como a transfusional, congênita, por transplantes de órgãos, acidentes laboratoriais e, mais recentemente, por via oral. A transmissão por ingestão de alimentos ou bebidas contaminadas com fezes de triatomíneos infectados tem ganhado destaque, especialmente na região amazônica do Brasil, onde diversos surtos de casos agudos têm sido associados ao consumo de açaí e outros alimentos contaminados. Essa forma de transmissão é frequentemente associada a quadros clínicos mais graves, com maior frequência de miocardite aguda e risco elevado de mortalidade (COURA, 2015).

Em países não endêmicos, como os Estados Unidos, a transmissão transfusional e a vertical (de mãe para filho) assumem maior importância. A infecção congênita ocorre em aproximadamente 5% das gestações de mulheres infectadas por *T. cruzi*, e os bancos de sangue em países com migração latino-americana têm adotado triagens sorológicas para reduzir esse risco. Ainda, a transmissão por transplantes de órgãos sólidos pode ocorrer, com taxas que variam entre 13% a 100%, dependendo do tipo de órgão, sendo o coração o mais associado ao risco elevado (SWETT et al., 2024).

O ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas, envolve duas fases principais: uma no vetor (inseto) e outra no hospedeiro vertebrado (como humanos e mamíferos silvestres ou domésticos) (figura 2). Trata-se de um ciclo heteroxênico, ou seja, que ocorre em diferentes tipos de hospedeiros, e inclui múltiplas formas evolutivas do parasita. O processo tem início quando um inseto vetor infectado, como o barbeiro (*Triatoma*, *Rhodnius* ou *Panstrongylus*), realiza um repasto sanguíneo em um hospedeiro (geralmente à noite). Durante ou logo após a picada, ele elimina fezes contendo formas infectantes do parasita, chamadas tripomastigotas metacíclicos, próximos ao local da picada. O parasita entra no organismo do hospedeiro por meio de feridas na pele, mucosas ou conjuntiva ocular, especialmente quando a pessoa coça o local da picada, favorecendo a entrada do parasita (CDC, 2024).

Figura 2: Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*



Fonte: Adaptado de CDC (disponível em <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>).

No interior do corpo humano, os tripomastigotas metacíclicos penetram em células próximas ao ponto de entrada, como células musculares ou fagocíticas. Dentro dessas células, o parasita se transforma em uma forma intracelular e replicativa, chamada amastigota. Os amastigotas se multiplicam por fissão binária, ocupando o citoplasma da célula. Após várias divisões, transformam-se novamente em tripomastigotas sanguíneos, que rompem a célula hospedeira e são liberados na corrente sanguínea. Essas formas circulantes podem infectar novas células no mesmo organismo ou serem ingeridas por outro vetor, reiniciando o ciclo. No inseto vetor, ao ingerir sangue contendo tripomastigotas durante um repasto em um hospedeiro infectado, o parasita atinge o intestino médio, onde se transforma em epimastigota, uma forma replicativa adaptada ao organismo do inseto. Os epimastigotas se multiplicam intensamente e depois se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos na porção distal do intestino (intestino posterior). Essas são as formas infectantes eliminadas nas fezes do barbeiro e capazes de infectar novos hospedeiros vertebrados. (CDC, 2024).

Os tripomastigotas presentes no sangue humano não se reproduzem. A replicação ocorre exclusivamente na forma de amastigota, dentro das células infectadas. A infecção pode permanecer assintomática por anos, e mesmo com parasitemia baixa ou ausente no sangue, o parasita pode persistir nos tecidos, especialmente no músculo cardíaco e no trato digestório. Adicionalmente, o *T. cruzi* apresenta uma notável diversidade genética, classificada em sete unidades taxonômicas discretas (DTUs), TcI a TcVI e Tcbat, que variam quanto à distribuição geográfica, virulência, tropismo tecidual e resposta terapêutica. Essa variabilidade pode influenciar o curso clínico da infecção, os métodos diagnósticos e a eficácia do tratamento (SILVESTRINI et al., 2024).

O diagnóstico da doença de Chagas varia conforme a fase clínica. Na fase aguda, devido à elevada parasitemia, são utilizados métodos parasitológicos diretos, como o esfregaço a fresco, o método de Strout e a micro-hematócrito, além de testes moleculares como a PCR em tempo real. Já na fase crônica, caracterizada por parasitemia baixa e intermitente, o diagnóstico baseia-se em testes sorológicos para detecção de anticorpos IgG, sendo recomendada a combinação de pelo menos dois testes com princípios diferentes, como ELISA, hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta. Em regiões com poucos recursos, testes rápidos têm sido empregados como triagem inicial, embora ainda necessitem de confirmação laboratorial (SCHIJMAN et al., 2022).

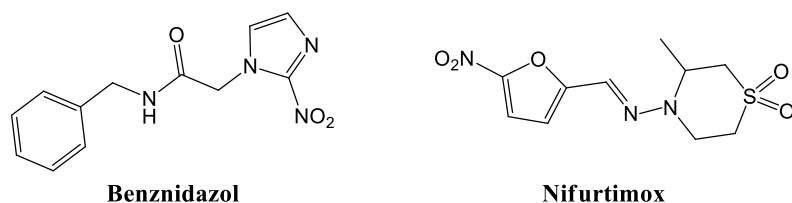
A fase aguda da doença de Chagas dura entre quatro e oito semanas e corresponde ao período de alta parasitemia no sangue periférico. Embora possa ser sintomática, a maioria dos casos permanece subclínica ou com sintomas inespecíficos, como febre prolongada, astenia, linfadenomegalia, hepatosplenomegalia, edema e exantema (SCHIJMAN et al., 2022). Um dos sinais clássicos, embora pouco frequente, é o sinal de Romana, caracterizado por edema bipalpebral unilateral com hiperemia conjuntival e linfadenopatia pré-auricular, quando a entrada do *Trypanosoma cruzi* ocorre pela mucosa ocular (VIEIRA et al., 2019). Outras manifestações possíveis são os chagomas de inoculação e, em casos graves, manifestações cardíacas e neurológicas, como miocardite e meningoencefalite. O diagnóstico precoce nesta fase aumenta significativamente as chances de cura com o uso de benznidazol ou nifurtimox (SILVESTRINI et al., 2024).

Na fase crônica da doença de Chagas, após a redução da parasitemia sanguínea, os indivíduos permanecem por anos em estado assintomático até o surgimento das formas clínicas. Estima-se que 30 a 40% dos pacientes evoluam para manifestações determinadas, principalmente na forma cardíaca, com cardiomegalia, arritmias complexas e insuficiência cardíaca, e na forma digestiva, caracterizada por megaesôfago e megacólon, além da forma mista cardiodigestiva (SCHIJMAN et al., 2022). Evidências recentes demonstram a persistência do *Trypanosoma cruzi* em tecidos de pacientes crônicos, ainda que em parasitemias baixas e intermitentes, reforçando seu papel na patogênese da fase tardia (PINTO et al., 2022). O diagnóstico nessa fase baseia-se em testes sorológicos IgG, sendo recomendada a realização de pelo menos dois métodos distintos, como ELISA, IFA ou HAI, para garantir maior sensibilidade e especificidade (SCHIJMAN et al., 2022).

2.2 Fármacos antichagásicos

Atualmente, os únicos fármacos aprovados para uso clínico com eficácia comprovada contra o *Trypanosoma cruzi* são o benznidazol e o nifurtimox (figura 3), ambos desenvolvidos há mais de 50 anos.

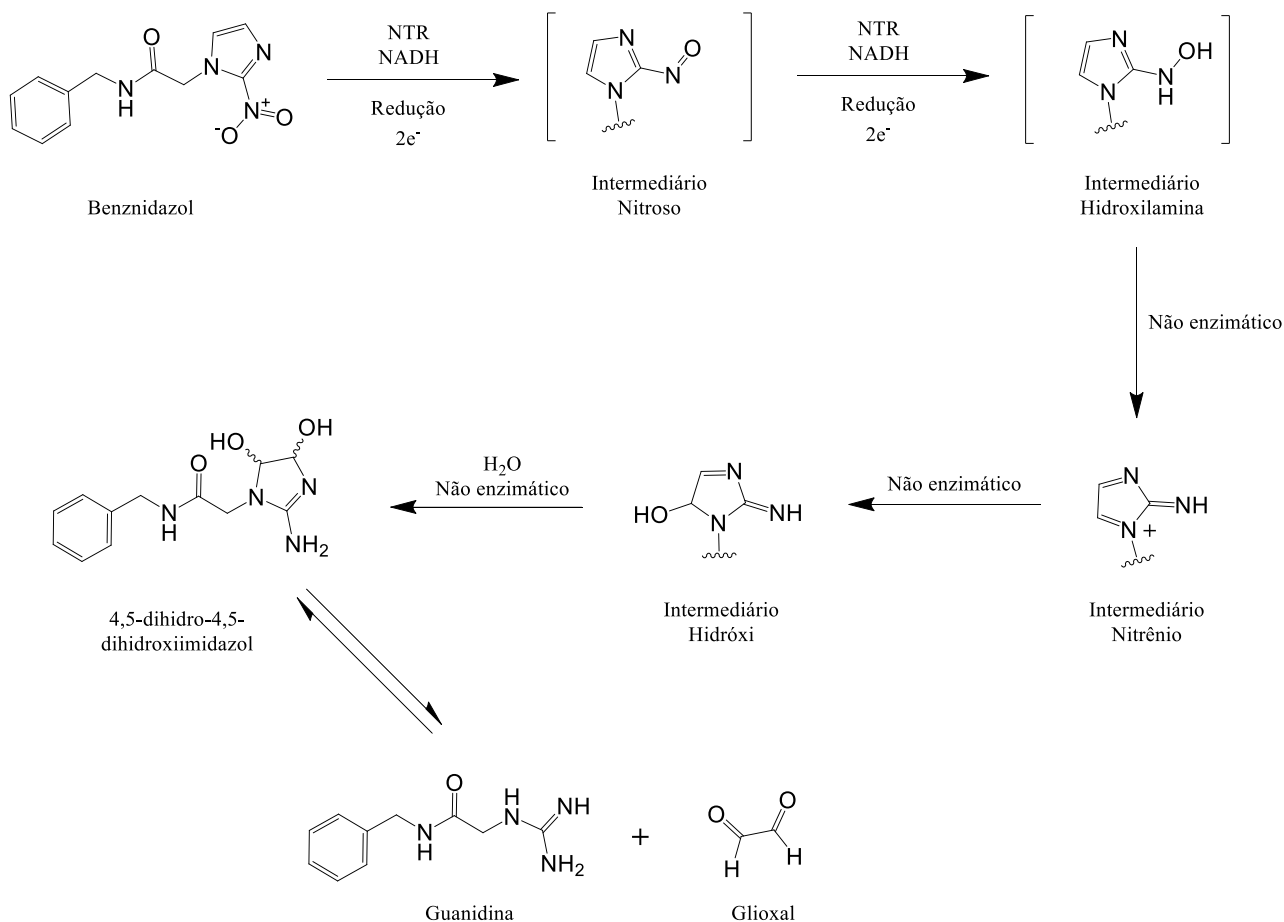
Figura 3: Estruturas químicas do benznidazol e nifurtimox



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

O benznidazol, o mais amplamente utilizado, é um derivado nitroimidazólico que atua como pró-fármaco, sendo ativado por nitroredutases do tipo I presentes no parasita. Como representado na figura 4, essa ativação leva à geração de metabólitos reativos, como radicais nitro, intermediários hidroxilamínicos e culminando na produção de um grupo glioxal, um dialdeído altamente reativo, que por meio da formação de adutos causa danos ao DNA, proteínas e outras biomoléculas essenciais ao protozoário, promovendo seu efeito tripanocida (KRATZ et al., 2018; PATTERSON e WYLLIE, 2014).

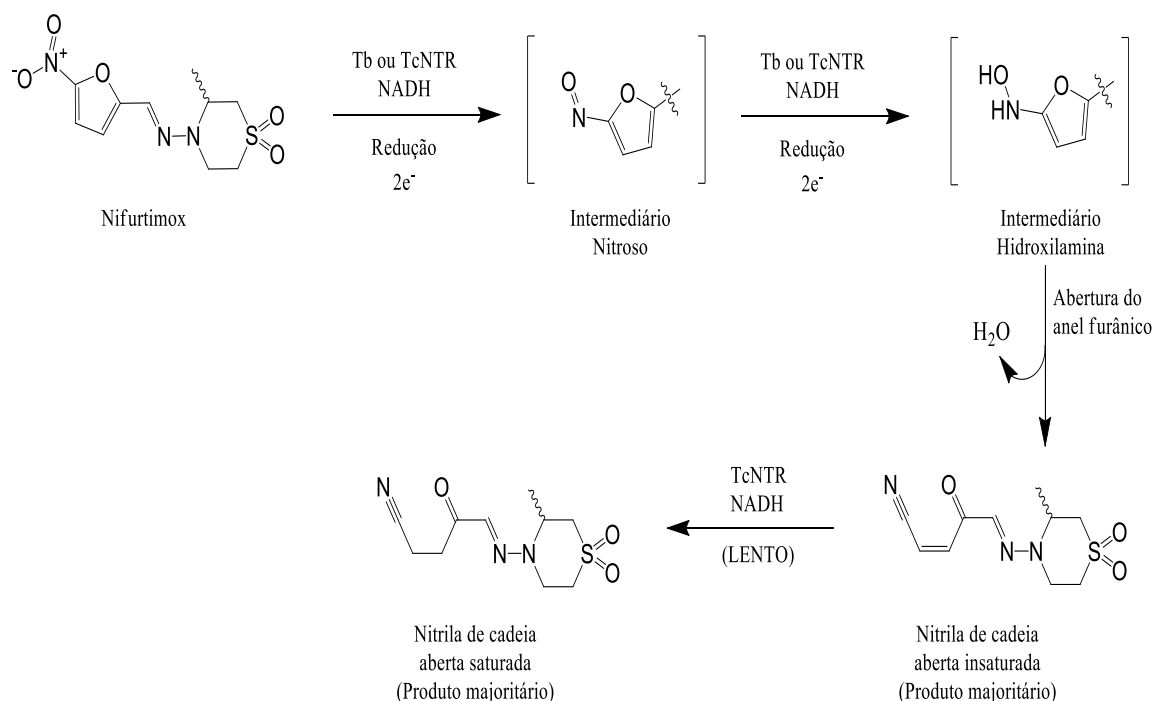
Figura 4: Mecanismo de ação proposto para o benznidazol.



Fonte: Adaptado de Patterson e Wyllie, 2014

O nifurtimox, assim como o benznidazol, é um derivado nitroheterocíclico que atua como pró-fármaco, exigindo bioativação enzimática para exercer seu efeito tripanocida. Conforme representado na figura 5, sua ativação ocorre no interior do parasita por meio de uma nitroredutase do tipo I (NTR), localizada na mitocôndria e dependente de NADH. Essa enzima catalisa uma série de reduções no grupo nitro do nifurtimox, resultando na formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e radicais livres altamente citotóxicos. Esses metabólitos promovem danos significativos ao DNA, proteínas e outras estruturas essenciais à sobrevivência do *Trypanosoma cruzi*, levando à morte celular (WILKINSON et al., 2008).

Figura 5: Mecanismo de ação proposto para o nifurtimox.



Fonte: Adaptado de (WILKINSON et al., 2008; PATTERSON e WYLLIE, 2014)

Apesar da eficácia reconhecida, o uso clínico do benznidazol e do nifurtimox é limitado por sua baixa tolerabilidade. Reações adversas ocorrem em até 85% dos pacientes, sendo as mais frequentes dermatite alérgica, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, anorexia), neuropatia periférica, insônia, fadiga e, menos frequentemente, efeitos hematológicos como neutropenia e trombocitopenia (ALDASORO et al., 2018).

O aumento da resistência ao benznidazol e ao nifurtimox representa um desafio crescente. Estudos experimentais demonstraram que mutações ou deleções no gene que codifica a nitroredutase do tipo I (NTR), enzima responsável pela ativação dos pró-fármacos, podem conferir resistência cruzada entre os dois compostos. Em linhagens de *T. cruzi* submetidas à pressão seletiva *in vitro*, a perda de apenas um alelo do gene NTR já foi suficiente para reduzir significativamente a sensibilidade aos fármacos (WILKINSON et al., 2008). Essa resistência pode ser agravada pela interrupção precoce do tratamento, favorecendo a seleção de cepas menos suscetíveis. Os altos índices de efeitos adversos, aliados à falta de alternativas terapêuticas e à longa duração dos regimes atuais, resultam em taxas de abandono que comprometem a eficácia populacional do tratamento (BESTETTI e BOCCHI, 2024).

2.3 Eugenol e o planejamento de novos fármacos

O eugenol é um composto fenólico natural da classe dos fenilpropanóides, presente em óleos essenciais de diversas plantas aromáticas, como cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*), noz-moscada, canela, manjerição e louro. Ele foi isolado pela primeira vez em 1929, sendo o principal constituinte do óleo de cravo, onde pode representar até 14% da massa da planta fresca (ULANOWSKA e OLAS, 2021). Quimicamente, o eugenol é conhecido como 4-alil-2-metoxifenol, apresentando uma estrutura formada por um anel aromático com grupos hidroxila, metoxila e uma cadeia alílica, o que lhe confere propriedades lipofílicas e alta reatividade biológica (ULANOWSKA e OLAS, 2021). Trata-se de um líquido incolor a amarelo-pálido, pouco solúvel em água, mas solúvel em solventes orgânicos, com ampla aplicação nas indústrias farmacêutica, alimentícia e cosmética (DAMASCENO et al., 2024).

Entre as diversas propriedades biológicas atribuídas ao eugenol, destaca-se sua ação tripanocida. Estudos *in vitro* demonstram que o eugenol é capaz de reduzir significativamente a viabilidade de diferentes formas evolutivas do *T. cruzi*, como epimastigotas, tripomastigotas e amastigotas. Os mecanismos de ação propostos envolvem a indução de estresse oxidativo, alterações mitocondriais e inibição de enzimas antioxidantes específicas do parasita, levando ao colapso da homeostase celular e à morte do protozoário (GONÇALVES-SANTOS et al., 2023).

Em conjunto, os dados disponíveis indicam que o eugenol e seus análogos possuem um promissor potencial terapêutico frente à doença de Chagas. Além da atividade antiparasitária direta, seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios podem contribuir para a proteção do tecido cardíaco, alvo primário nas formas crônicas da doença (ULANOWSKA e OLAS, 2021; DAMASCENO et al., 2024). Nesse contexto, o eugenol surge como uma alternativa viável para formulações inovadoras e esquemas terapêuticos mais eficazes e seguros no tratamento da infecção por *T. cruzi*.

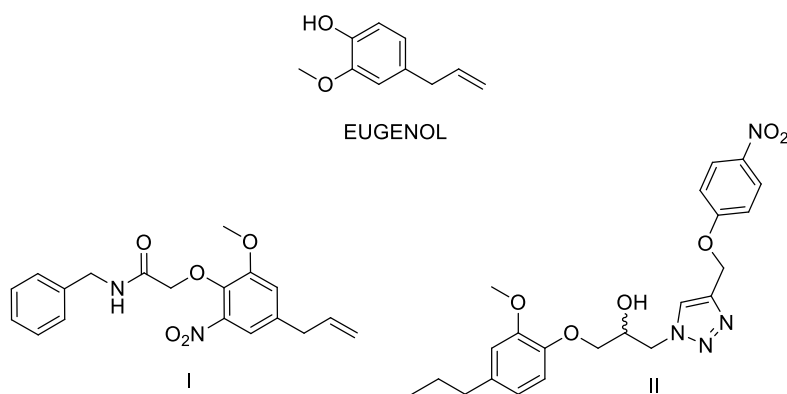
No esforço contínuo por novas alternativas terapêuticas para a doença de Chagas, um estudo recente conduzido pelo nosso grupo de pesquisa relatou a síntese e avaliação de um híbrido molecular entre eugenol e benznidazol. O composto obtido, um derivado nitrado do eugenol (composto **I**, figura 6), demonstrou atividade significativa contra diferentes formas evolutivas do *T. cruzi*. Em ensaios *in vitro*, este híbrido apresentou valores de CI_{50} (Concentração Inibitória de 50% dos parasitos) de 24,7 μ M para epimastigotas, 1,8 μ M para

tripomastigotas e 1,6 μM para amastigotas intracelulares, desempenho superior ao observado com o benznidazol nas mesmas condições. Além disso, o composto exibiu índices de seletividade elevados considerando duas linhagens de células saudáveis (Vero e H9c2), o que o destaca como forte candidato para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas (MELO et al., 2025).

Além disso, análogos do eugenol, como o di-hidroeugenol, têm apresentado potencial atividade contra formas epimastigotas de *T. cruzi*. Em um outro estudo do nosso grupo de pesquisa, um derivado triazólico (composto **II**, figura 6) apresentou a maior atividade frente ao *Trypanosoma cruzi* que o benznidazol, com valores de CI_{50} de 7,3 μM para formas epimastigotas e 8,4 μM para tripomastigotas. Este derivado também demonstrou baixa citotoxicidade sobre células cardíacas H9c2, apresentando um índice de seletividade superior a 77, o que indica um bom perfil de segurança. Além disso, análises por microscopia revelaram alterações importantes na morfologia do parasita, como perda de integridade da membrana plasmática e desorganização mitocondrial, sugerindo que o composto atua por múltiplos mecanismos celulares (REIS et al., 2023).

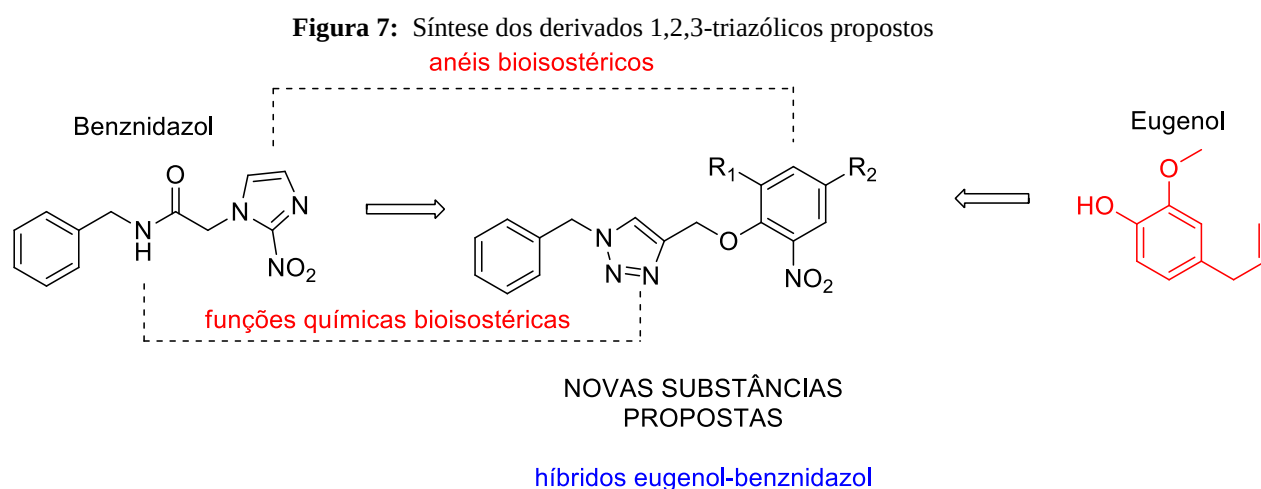
Em conjunto, esses achados reforçam o potencial do eugenol e seus derivados como candidatos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos úteis para o tratamento da doença de Chagas.

Figura 6: Derivados do eugenol ativos contra o *T. cruzi*, recentemente descobertos por nosso grupo de pesquisa.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Nesse contexto, este projeto teve como proposta, o planejamento e a síntese de novos derivados híbridos moleculares entre o eugenol e o benznidazol, unidos a partir de um anel triazólico em substituição ao grupo amida presente no composto **I** (figura 6). Conforme ilustrado na figura 7, a estratégia adotada tem como base a técnica de hibridação molecular, que consiste na síntese de substâncias contendo dois ou mais grupos farmacofóricos (neste caso, o eugenol e o benznidazol), como intuito de se obter novos compostos mais potentes, devido a um possível efeito sinérgico entre as duas unidades farmacofóricas. Além disso, o anel 1,2,3-triazólico é considerado um bioisótero da função amida, que pode ser mais resistente à hidrólise, aumentando o tempo de ação farmacológica das novas substâncias.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este projeto teve como objetivo sintetizar novas substâncias derivadas do eugenol, com um padrão estrutural análogo ao benznidazol, com vistas ao desenvolvimento de novas substâncias com potencial ação tripanocida.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar novos 1,2,3-triazóis derivados do eugenol, di-hidroeugenol, vanilina e fenol;
- Purificar as substâncias sintetizadas por técnicas de recristalização e/ou cromatografia em camada de sílica;
- Caracterizar a estrutura química das substâncias sintetizadas por meio de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , bem como por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Procedimentos gerais

O andamento das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) em placas comerciais de alumina ou gel de sílica 60. Para a cromatografia em coluna, gel de sílica de grau coluna (tamanho de malha de 0,040–0,063 mm) foi empregado.

Os pontos de fusão dos triazóis sólidos foram determinados no laboratório de Química Medicinal e Bioensaios da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP-MG) em um aparelho Reichert Austria.

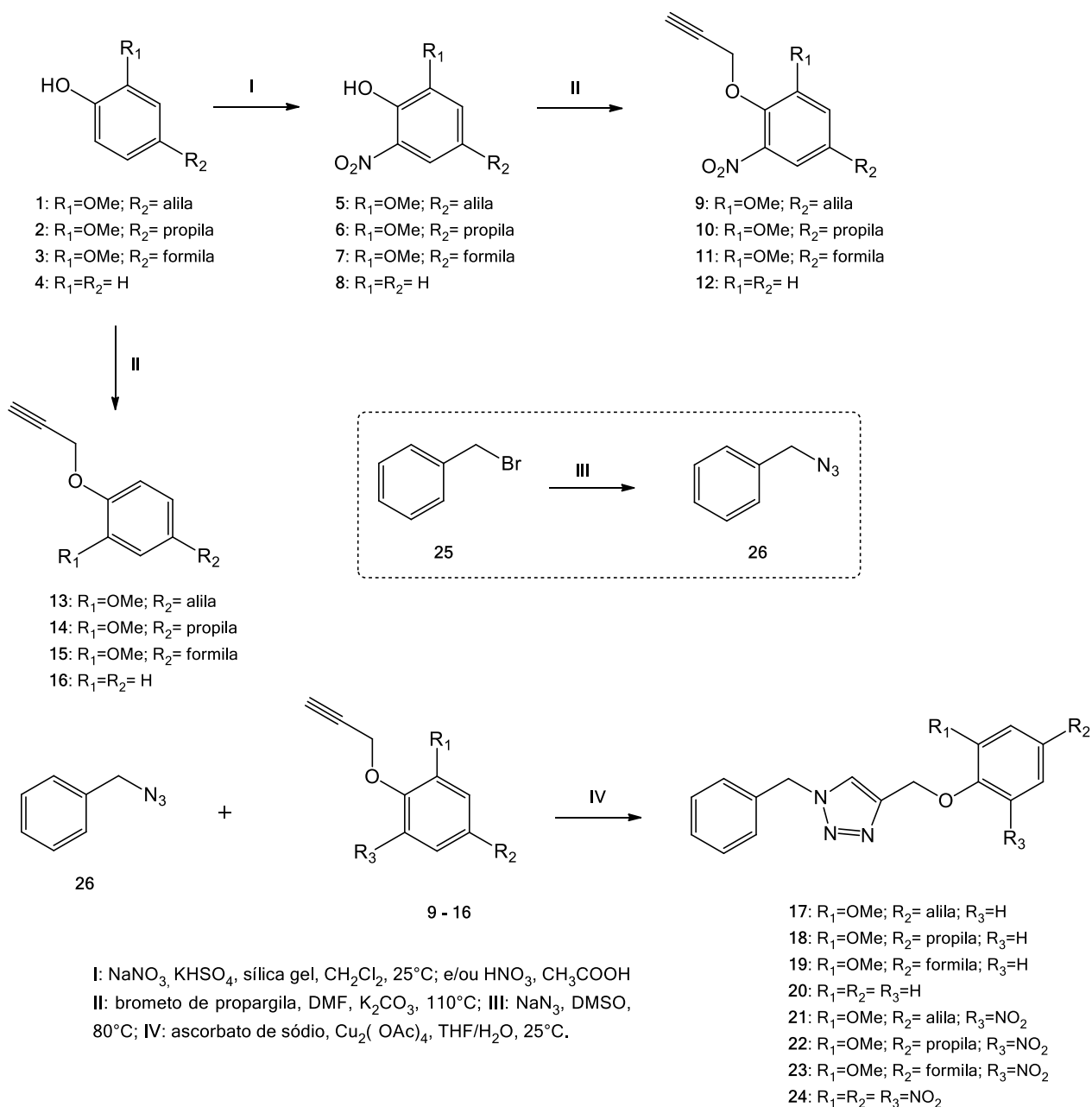
As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Caracterização de Moléculas (LMCM) da UFOP-MG, obtidas em espectrômetro Bruker AC-400 MHz (400 MHz para ^1H -RMN e 100 MHz para os espectros de ^{13}C). Foi utilizado como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) e como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3), e os sinais descritos em deslocamento químico (δ , ppm).

As análises de espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas no Laboratório Multiusuário do departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP-MG), utilizando o espectrômetro ABB Bomenn MB 3000 FTIR, com dispositivo ATR, na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} .

4.2 Síntese e caracterização das substâncias propostas

Os novos híbridos eugenol-benznidazol propostos foram sintetizados no Laboratório de Química Medicinal e Bioensaios (LQMB) da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, conforme a rota sintética apresentada na Figura 8 a seguir.

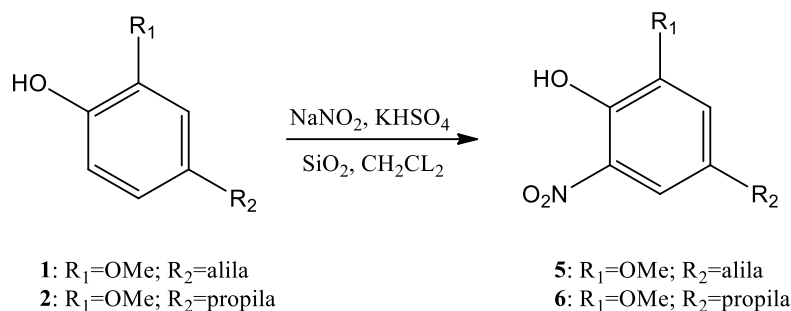
Figura 8: Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos propostos



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

4.2.1 Procedimento geral para síntese dos derivados nitrados (5-8)

4.2.1.1 Método I para síntese dos derivados nitrados (5 e 6)

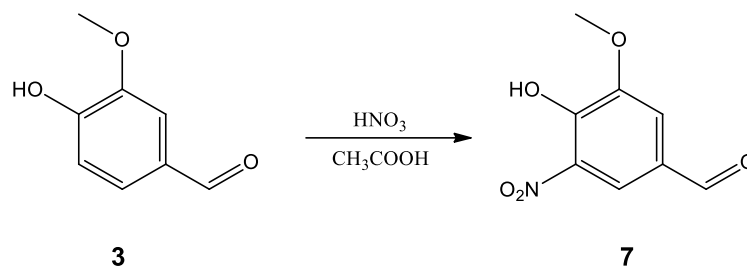


Em um balão de fundo redondo contendo 10 mL de diclorometano e 1 equivalente (eq.) do fenol correspondente (3,05 mmol de **1**; 3,01 mmol de **2**) foram adicionados 3 equivalentes (eq.) de nitrito de sódio (0,631 g para **1**; 0,623 g para **2**), 3 eq. de bissulfato de potássio (1,246 g para **1**; 1,229 g para **2**) e 1,25 g de sílica previamente hidratada na proporção 1:1 (p/v). A mistura permaneceu sob agitação magnética por 5 dias, a 25°C, quando se observou o fim da reação por meio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila (9:1) e revelador: solução etanólica de H₂SO₄ a 15%). O conteúdo do balão foi filtrado a vácuo (sendo o sólido lavado com diclorometano), o filtrado foi seco com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Ambos os produtos foram obtidos na forma de um óleo viscoso marrom, sem purificação. As quantidades de reagentes utilizados e massas dos produtos obtidos, assim como os rendimentos das reações, estão descritos na tabela **1**.

Tabela 1: Quantidade dos materiais de partida, produtos e rendimentos das reações de síntese dos derivados **5** e **6**

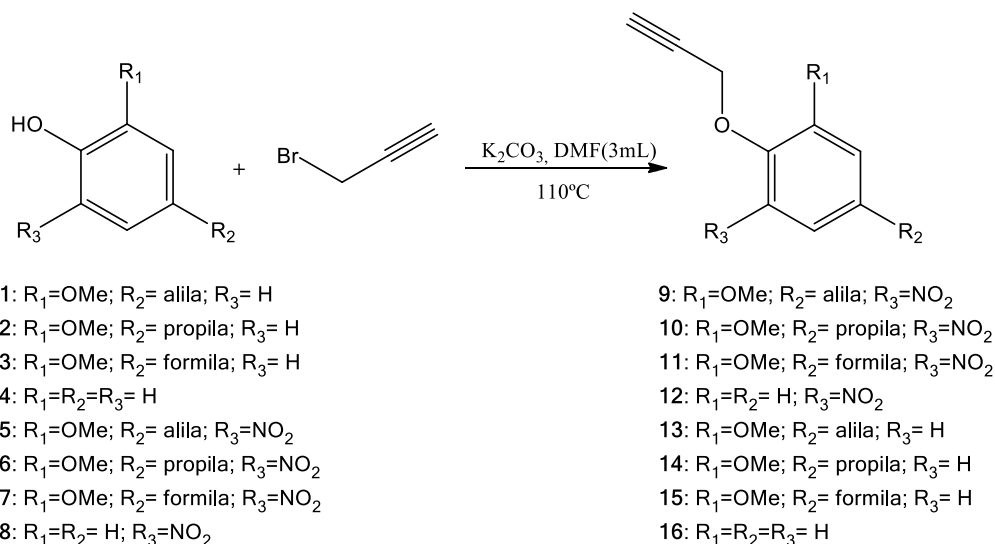
Fenol Correspondente	NaNO ₂	KHSO ₄	Produto Obtido	Rendimento
1: 0,5 g (3,05 mmol)	0,631 g (9,15 mmol)	1,246 g (9,15 mmol)	5: 0,510 g	81%
2: 0,5 g (3,01 mmol)	0,623 g (9,02 mmol)	1,229 g (9,02 mmol)	6: 0,547 g	86%

4.2.1.2 Método II para síntese do derivado nitrado (**7**)



Em um balão de fundo redondo, sob banho de gelo, foi adicionado 1 equivalente (eq.) de vanilina (1g, 6,57 mmol de **3**) e 13 mL de ácido acético glacial. Paralelamente, uma solução com 3,28 mL de ácido acético glacial e 0,6 mL de ácido nítrico foi preparada e adicionada gota a gota ao longo de 5 minutos. Após a adição da solução, a mistura permaneceu sob agitação magnética por 10 minutos, a 25°C. Então, 50 mL de água fria foi adicionada e o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo (sendo o sólido lavado com água). A purificação do produto foi realizada por recristalização com acetato de etila. O derivado nitrado **7** foi obtido na forma de um sólido amarelo (1,196g, 92% de rendimento).

4.2.2 Procedimento geral para a síntese dos éteres propargílicos nitrados (9-12) e não nitrados (13-16)



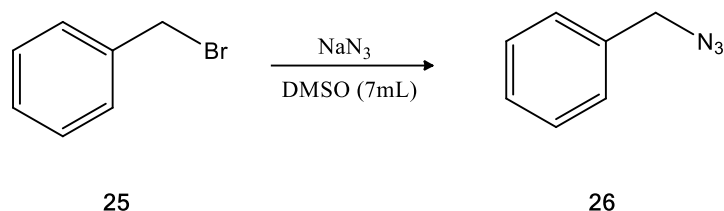
1 eq. do fenol correspondente nitrado ou não nitrado (**1-8**) e 3 mL de DMF foram adicionados a um balão de fundo redondo, sob banho de gelo, e esta solução foi mantida sob agitação magnética por 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se 1 eq. de K₂CO₃ e 2,5 eq. de brometo de propargila, mantendo a mistura em banho de gelo por mais 5 minutos. O banho de gelo foi removido, a reação foi aquecida a 110 °C, mantida *overnight* e acompanhada por CCD

(eluente: hexano/acetato de etila (8:2) e revelador: molibdato cérico amoniacal (CAM)). Após o término da reação, o DMF foi evaporado e 20 mL de água destilada foi adicionada ao resíduo obtido, para uma posterior extração com diclorometano (4 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto bruto (**9**) obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 95:5). Os produtos brutos (**10-12**) obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 99:1). Os produtos brutos (**13-16**) obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (hexano puro). Os produtos **9** e **10** foram obtidos como óleos escuros, o produto **12** foi obtido como sólido escuro e os produtos **13**, **14**, **15** e **16** foram obtidos como óleos alaranjados. A tentativa de síntese do produto **11** não foi bem-sucedida, uma vez que, sob as condições reacionais aplicadas, não se observou formação do composto esperado. As quantidades de reagentes utilizados e massas dos produtos obtidos, assim como os rendimentos das reações, estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Quantidade dos materiais de partida, produtos e rendimentos das reações de síntese dos éteres propargílicos **9-16**

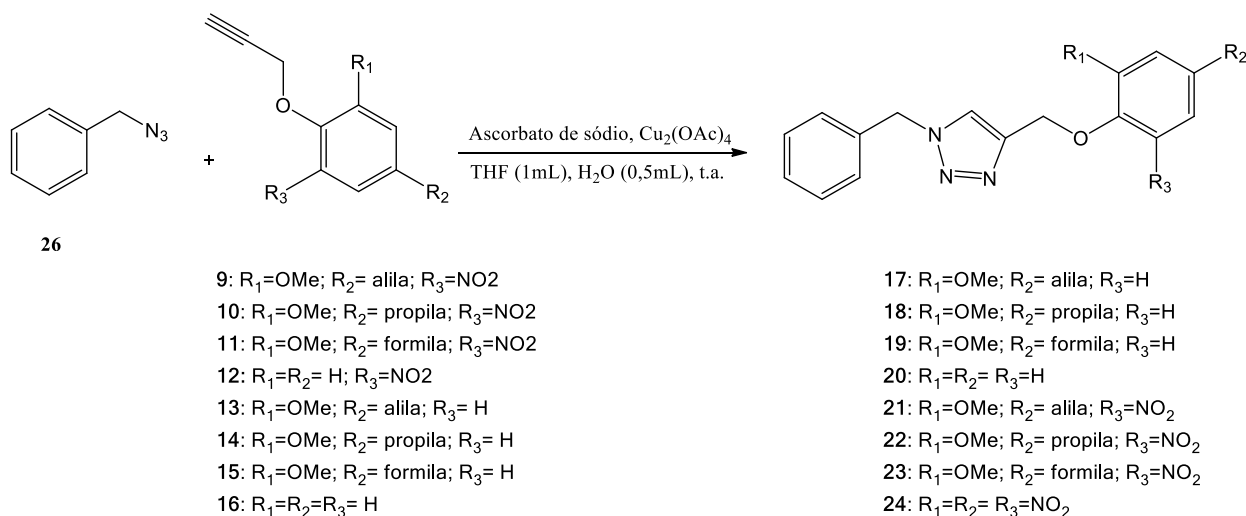
Fenol Correspondente	K₂CO₃	Brometo de propargila	Produto obtido e Rendimento
1: 0,250g (1,52 mmol)	0,211g (1,52 mmol)	0,288 mL (3,81 mmol)	13: 0,173 g 57%
2: 0,250 g (1,50 mmol)	0,208 g (1,50mmol)	0,285 mL (3,76 mmol)	14: 0,251 g 82%
3: 0,250 g (1,64 mmol)	0,227 g (1,64 mmol)	0,311 mL (4,11 mmol)	15: 0,311 g 99%
4: 0,250 g (2,66 mmol)	0,367 g (2,66 mmol)	0,503 mL (6,64 mmol)	16: 0,337 g 96%
5: 0,250 g (1,20 mmol)	0,165 g (1,20 mmol)	0,227 mL (2,99 mmol)	9: 0,178 g 60%
6: 0,250 g (1,18 mmol)	0,164 g (1,18 mmol)	0,224 mL (2,96 mmol)	10: 0,204 g 69%
8: 0,250 g (1,80 mmol)	0,248 g (1,80 mmol)	0,340 mL (4,50 mmol)	12: 0,315 g 99%

4.2.3 Procedimento geral para a síntese da benzilazida (**26**)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionou-se uma mistura de azida de sódio (0,285 g, 4,39 mmol), dimetilsulfóxido (7 mL) e brometo de benzila (0,5 g, 2,92 mmol de **25**) que foi agitada magneticamente, a 25°C, por 24 horas. A mistura foi lentamente vertida em água com gelo e extraída com éter dietílico (3×25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (25 mL), salmoura (25 mL) e secas com sulfato de sódio anidro. A remoção dos solventes, a vácuo, resultou no composto **26** puro como um óleo amarelo (0,306g) com 79% de rendimento.

4.2.4 Procedimento geral para a síntese dos triazóis (17-24)



1 eq. da benzilazida (**26**), 1 eq. dos derivados propargílicos (**9–16**), 1 mL de THF e 0,5 mL de H₂O foram adicionados a um balão de fundo redondo. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 25°C. Simultaneamente, uma solução de ascorbato de sódio (0,6 eq. de NaOH, 0,6 eq. de ácido ascórbico e 0,5 mL de H₂O) foi preparada com agitação manual por 5 minutos. Em seguida, acetato de cobre II (0,5 eq) foi adicionado à solução de ascorbato de sódio e a mistura foi agitada magneticamente até a mudança de cor. Esta mistura foi vertida no balão contendo a benzilazida e o éter propargílico, mantendo a reação sob as mesmas condições e monitorando

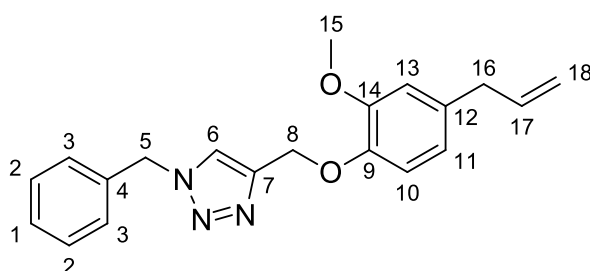
por CCD (eluente: hexano/acetato de etila (6:4) e revelador: molibdato cérico amoniacal (CAM)). Os tempos de reação variaram de 30 minutos a 24 h. Após a conclusão da reação, foram adicionados 20 mL de H₂O à mistura de reagentes, que foi extraída com acetato de etila (4 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução aquosa de EDTA a 2% (2 x 25 mL) e depois com 25 mL de água destilada. Subsequentemente, a secagem da fase orgânica foi realizada com sulfato de sódio anidro, que foi concentrada em um evaporador rotativo. Os produtos (**17-19**) obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 9:1). Os produtos (**20 e 24**) obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (hexano puro). O produto (**21**) obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 85:15). O produto (**22**) obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 99:1). O produto **17** foi obtido como um sólido marrom, o **18** como um sólido branco, o **19** como um óleo laranja, o **20** como um sólido branco, o **21** como um sólido marrom, o **22** como um óleo marrom e o **24** como um sólido amarelo. As quantidades de reagentes utilizados e massas dos produtos obtidos, assim como os rendimentos das reações, estão descritos na tabela 3.

Tabela 3: Quantidade dos materiais de partida, produtos e rendimentos das reações de síntese dos derivados **17-24**

Éter propargílico (9-16)	Benzilazida	Ácido ascórbico	NaOH	Acetato de cobre	Produto obtido e Rendimento
9: 0,130 g (0,526 mmol)	0,070 g (0,526 mmol)	0,055 g (0,316 mmol)	0,013 g (0,316 mmol)	0,048 g (0,263 mmol)	21: 0,034 g 18%
10: 0,100 g (0,401 mmol)	0,053 g (0,401 mmol)	0,042 g (0,241 mmol)	0,010 g (0,241 mmol)	0,036 g (0,201 mmol)	22: 0,100 g 65%
12: 0,100 g (0,564 mmol)	0,075 g (0,564 mmol)	0,060 g (0,339 mmol)	0,014 g (0,339 mmol)	0,051 g (0,282 mmol)	24: 0,099 g 57%
13: 0,100 g (0,495 mmol)	0,065 g (0,495 mmol)	0,052 g (0,297 mmol)	0,012 g (0,297 mmol)	0,045 g (0,247 mmol)	17: 0,123 g 74%
14: 0,100 g (0,490 mmol)	0,065 g (0,490 mmol)	0,052 g (0,294 mmol)	0,012 g (0,294 mmol)	0,044 g (0,245 mmol)	18: 0,070 g 42%

15: 0,100 g (0,526 mmol)	0,070 g (0,526 mmol)	0,056 g (0,315 mmol)	0,013 g (0,315 mmol)	0,048 g (0,263 mmol)	19: 0,145 g 85%
16: 0,100 g (0,757 mmol)	0,101 g (0,757 mmol)	0,080 g (0,454 mmol)	0,018 g (0,454 mmol)	0,069 g (0,378 mmol)	20: 0,043 g 21%

4.2.4.1 Dados de caracterização de 4-((4-allyl-2-metoxifenoxi)metil)-1-benzil-1H-1,2,3-triazol (17)



Massa obtida: 123 mg (0,377 mmol; 74%; Sólido marrom)

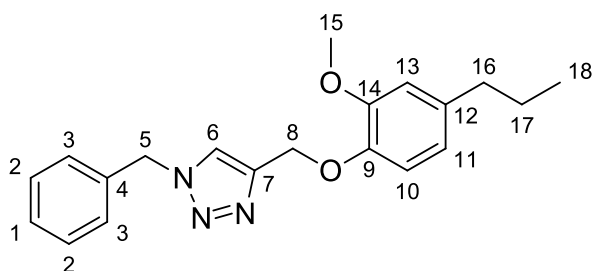
F.M.: C₂₀H₂₁N₃O₂ **M.M.:** 335,40 g/mol **F.F.:** 87°C-89°C

IV-ATR (cm⁻¹): 3087 (C-H sp²), 2929 (C-H sp³), 1637 (C=C), 1589, 1512 (C=C Ar), 1259, 1037, 1228 (C-O-C).

RMN de ¹H (δ; CDCl₃; 400 MHz): 7,56 (s, 1H, H-6), 7,44 – 7,29 (m, 3H, H-1, H-2), 7,25 (m, 2H, H-3), 6,94 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, H-10), 6,69 (m, 2H, H-13, H-11), 5,94 (ddt, 1H, ³J = 16.9 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 6.7 Hz, H-17), 5,51 (s, 2H, H-5), 5,23 (s, 2H, H-8), 5,13 – 5,01 (m, 2H, H-18), 3,81 (s, 3H, H-15), 3,32 (d, 2H, ³J = 6.7, H-16).

RMN de ¹³C (δ; CDCl₃; 100 MHz): 149,5 (1C; C-14), 145,8 (1C; C-9), 137,5 (1C; C-17), 134,4 (1C; C-4), 133,8 (1C; C-12), 129,1 (2C; C-2), 128,7 (1C; C-1), 128,1 (2C; C-3), 120,5 (2C; C-6, C-11), 115,7 (1C; C-18), 114,6 (1C; C-13), 112,2 (1C; C-10), 63,5 (1C; C-8), 55,8 (1C; C-15), 54,2 (1C; C-5), 39,8 (1C; C-16).

4.2.4.2 Dados de caracterização de 1-benzil-4-((2-metoxi-4-propilfenoxi)metil) 1H-1,2,3-triazol (18)



Massa obtida: 70 mg (0,207 mmol; 42%; Sólido branco)

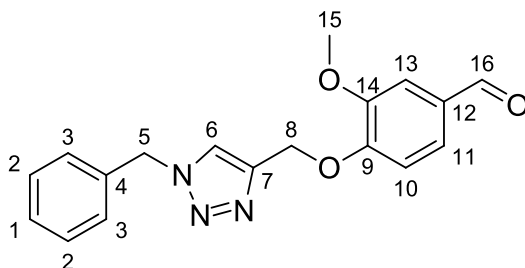
F.M.: C₂₀H₂₃N₃O₂ **M.M.:** 337,42 g/mol **F.F.:** 87°C-89°C

IV-ATR (cm⁻¹): 3132 (C-H sp²), 2952, 2925 (C-H sp³), 1587, 1512 (C=C Ar), 1257, 1234, 1027 (C-O-C).

RMN de ¹H (δ; CDCl₃; 400 MHz): 7,56 (s, 1H, H-6), 7,36 (m, 3H, H-2, H-1), 7,29 – 7,21 (m, 2H, H-3), 6,92 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-10), 6,72 – 6,63 (m, 2H, H-13, H-11), 5,50 (s, 2H, H-5), 5,23 (s, 2H, H-8), 3,82 (s, 3H, H-15), 2,51 (t, 2H, ³J = 6.7 Hz, H-16), 1,60 (sex, 2H, ³J = 8 Hz, H-17), 0,93 (t, 3H, ³J = 7.3 Hz, H-18).

RMN de ¹³C (δ; CDCl₃; 100 MHz): 149,3 (1C; C-14), 145,5 (1C; C-9), 136,6 (1C; C-12), 134,4 (1C; C-4), 129,1 (2C; C-2), 128,7 (1C; C-1), 128,1 (2C; C-3), 120,3 (2C; C-11, C-6), 114,4 (1C; C-10), 112,1 (1C; C-13), 63,5 (1C; C-8), 55,7 (1C; C-15), 54,2 (1C; C-5), 37,7 (1C; C-16), 24,7 (1C; C-17), 13,8 (1C; C-18).

4.2.4.3 Dados de caracterização de 4-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3-metoxibenzaldeído (19)



Massa obtida: 145 mg (0,448 mmol; 85%; Óleo laranja)

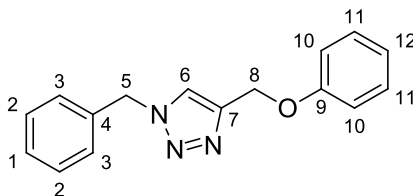
F.M.: C₁₈H₁₇N₃O₃ **M.M.:** 323,35 g/mol

IV-ATR (cm⁻¹): 3143 (C-H sp²), 2962 (C-H sp³), 1667(C=O), 1583, 1506 (C=C Ar), 1261, 1029 (C-O-C).

RMN de ¹H (δ; CDCl₃; 400 MHz): 9,84 (s, 1H, H-16), 7,59 (s, 1H, H-6), 7,48 – 7,35 (m, 5H, H-3, H-2, H-1), 7,32 – 7,17 (m, 3H, H-13, H-11, H-10), 5,52 (s, 2H, H-5), 5,35 (s, 2H, H-8), 3,89 (s, 3H, H-15).

RMN de ¹³C (δ; CDCl₃; 100 MHz): 191,0 (1C; C-16), 153,0 (1C; C-9), 149,8 (1C; C-14), 134,2 (1C; C-4), 130,5 (1C; C-12), 129,1 (2C; C-2), 128,9 (1C; C-1), 128,2 (2C; C-3), 126,8 (1C; C-11), 123,1 (1C; C-6), 112,5 (1C; C-10), 109,1 (1C; C-13), 62,9 (1C; C-8), 56,0 (1C; C-15), 54,3 (1C; C-5).

4.2.4.4 Dados de caracterização de 1-benzil-4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol (20)



Massa obtida: 43 mg (0,162 mmol; 21,0%; Sólido branco)

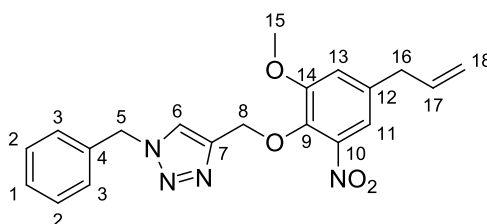
F.M.: C₁₆H₁₅N₃O **M.M.:** 265,31 g/mol **F.F.:** 118°C-120°C

IV-ATR (cm⁻¹): 3134 (C-H sp²), 2923 (C-H sp³), 1598, 1487 (C=C Ar), 1218, 1053 (C-O-C).

RMN de ¹H (δ; CDCl₃; 400 MHz): 7,53 (s, 1H, H-6), 7,37 (m, 3H, H-11, H-1), 7,32 – 7,23 (m, 4H, H-3, H-2), 6,96 (m, 3H, H-12, H-10), 5,52 (s, 2H, H-5), 5,18 (s, 2H, H-8).

RMN de ^{13}C (δ ; CDCl_3 ; 100 MHz): 158,2 (1C; C-9), 144,7 (1C; C-7), 134,4 (1C; C-4), 129,5 (2C; C-11), 129,1 (2C; C-2), 128,8 (1C; C-1), 128,1 (2C; C-3), 122,6 (1C; C-6), 121,2 (1C; C-12), 114,7 (2C; C-10), 62,0 (1C; C-8), 54,2 (1C; C-5).

4.2.4.5 Dados de caracterização de 4-((4-alil-2-metoxi-6-nitrofenoxi)metil)-1-benzil-1H-1,2,3-triazol (21)



Massa obtida: 34 mg (0,089 mmol; 18%; Sólido marrom)

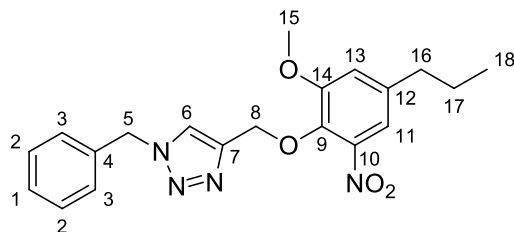
F.M.: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ **M.M.:** 380,40 g/mol **F.F.:** 61°C-63°C

IV-ATR (cm^{-1}): 3087 (C-H sp^2), 2921 (C-H sp^3), 1637 (C=C), 1529, 1350 (NO_2), 1281, 1139, 1056 (C-O-C).

RMN de ^1H (δ ; CDCl_3 ; 400 MHz): 7,66 (s, 1H, H-6), 7,43 – 7,31 (m, 3H, H-2, H-1), 7,28 (dd, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, H-3), 7,14 (d, 1H, $^4J = 1.9$ Hz, H-11), 6,93 (d, 1H, $^4J = 2.0$ Hz, H-13), 5,91 (ddt, 1H, $^2J = 16.8$ Hz, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, H-17), 5,54 (s, 2H, H-5), 5,30 (s, 2H, H-8), 5,19 – 5,08 (m, 2H, H-18), 3,90 (s, 3H, H-15), 3,38 (d, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, H-16).

RMN de ^{13}C (δ ; CDCl_3 ; 100 MHz): 154,0 (1C; C-14), 144,7 (1C; C-10), 144,3 (1C; C-9), 139,2 (1C; C-7), 136,9 (1C; C-17), 135,6 (1C; C-4), 134,5 (1C; C-12), 129,1 (2C; C-2), 128,7 (1C; C-1), 128,1 (2C; C-3), 123,5 (1C; C-6), 117,4 (1C; C-13), 116,4 (1C; C-11), 115,6 (1C; C-18), 67,4 (1C; C-8), 56,4 (1C; C-15), 54,2 (1C; C-5), 39,6 (1C; C-16).

4.2.4.6 Dados de caracterização de 1-benzil-4-((2-metoxi-6-nitro-4-propilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (22)



Massa obtida: 100 mg (0,261 mmol, 65%, óleo marrom)

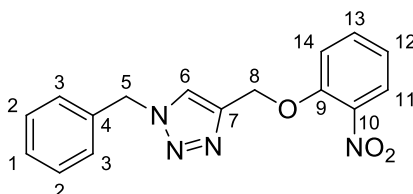
F.M.: C₂₀H₂₂N₄O₄ **M.M.:** 382,41 g/mol

IV-ATR (cm⁻¹): 3120 (C-H sp²), 2960, 2931 (C-H sp³), 1529, 1350 (NO₂) 1454(C=C Ar), 1274, 1145, 1062 (C-O-C).

RMN de ¹H (δ; CDCl₃; 400 MHz): 7,67 (s, 1H, H-6), 7,42 – 7,24 (m, 5H, H-3, H-2, H-1), 7,13 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz, H-11), 6,92 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz, H-13), 5,53 (s, 2H, H-5), 5,29 (s, 2H, H-8), 3,89 (s, 3H, H-15), 2,58 (t, 2H, ³J = 7.6 Hz, H-16), 1,64 (sex, 2H, ³J = 7.4 Hz, H-17), 0,95 (t, 3H, ³J = 7.3 Hz, H-18).

RMN de ¹³C (δ; CDCl₃; 100 MHz): 153,9 (1C; C-14), 144,6 (1C; C-10), 139,5 (1C; C-9), 138,9 (1C; C-4), 134,5 (1C; C-12), 129,1 (2C; C-2), 128,7 (1C; C-1), 128,1 (2C; C-3), 123,9 (1C; C-6), 116,5 (1C; C-11), 115,4 (1C; C-13), 67,4 (1C; C-8), 56,4 (1C; C-15), 54,2 (1C; C-5), 37,6 (1C; C-16), 24,2 (1C; C-17), 13,7 (1C; C-18).

4.2.4.7 Dados de caracterização de 1-benzil-4-((2-nitrofenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (24)



Massa obtida: 99 mg (0,319 mmol; 57%; Sólido amarelo)

F.M.: C₁₆H₁₄N₄O₃ **M.M.:** 310,31 g/mol **F.F.:** 110°C-112°C

IV-ATR (cm⁻¹): 3139 (C-H sp²), 1602 (C=C Ar), 1515, 1344 (NO₂), 1230, 1049 (C-O-C).

RMN de ¹H (δ; CDCl₃; 400 MHz): 7,83 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, H-11), 7,66 (s, 1H, H-6), 7,54 (ddd, 1H, ³J = 8.3 Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, H-13), 7,43 – 7,22 (m, 6H, H-14, H-3, H-2, H-1), 7,06 (ddd, 1H, ³J = 8.4 Hz, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, H-12), 5,54 (s, 2H, H-5), 5,35 (s, 2H, H-8).

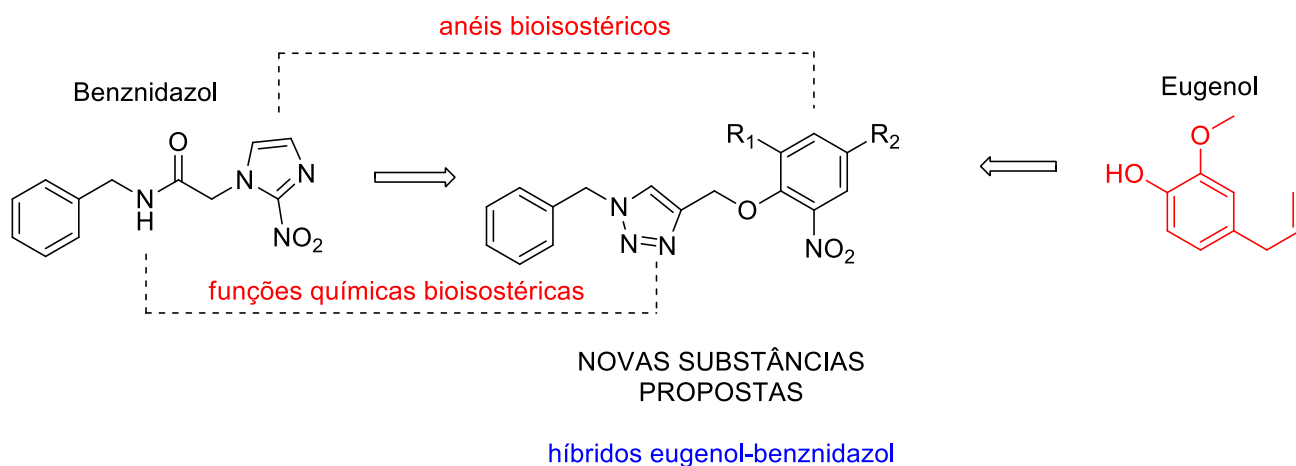
RMN de ¹³C (δ; CDCl₃; 100 MHz): 151,5 (1C; C-9), 143,6 (1C; C-7), 140,1 (1C; C-10), 134,3 (1C; C-4), 134,3 (1C; C-13), 129,1 (2C; C-2), 128,8 (1C; C-1), 128,0 (2C; C-3), 125,7 (1C; C-11), 123,1 (1C; C-6), 121,1 (1C; C-12), 115,4 (1C; C-14), 63,8 (1C; C-8), 54,3 (1C; C-5).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Planejamento dos derivados

Com base nas técnicas de hibridação molecular e bioisosterismo, foi proposto nesse trabalho a síntese de híbridos moleculares que combinam a unidade do eugenol (ou análogos) com o grupo benzila presente no benznidazol (Figura 9). Estes grupos estão unidos por meio de um anel 1,2,3-triazólico, que atua como um bioisótero da função amida presente no benznidazol. Acredita-se que, ao contrário da função amida que possa ser hidrolisada, o anel 1,2,3-triazólico, por ser resistente a esta via metabólica, pode contribuir para uma maior tempo de ação farmacológica das novas substâncias. Além disso, o anel nitroimidazólico presente no fármaco (considerado um grupo toxicofórico) foi substituído pelo eugenol e análogos nitrados, representando outra substituição bioisostérica que poderá contribuir para uma redução da toxicidade. Análogos não nitrados também foram propostos para fins de comparação de atividade biológica. Espera-se, com esta estratégia, a identificação de novos híbridos moleculares mais ativos e menos tóxicos, potenciais candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

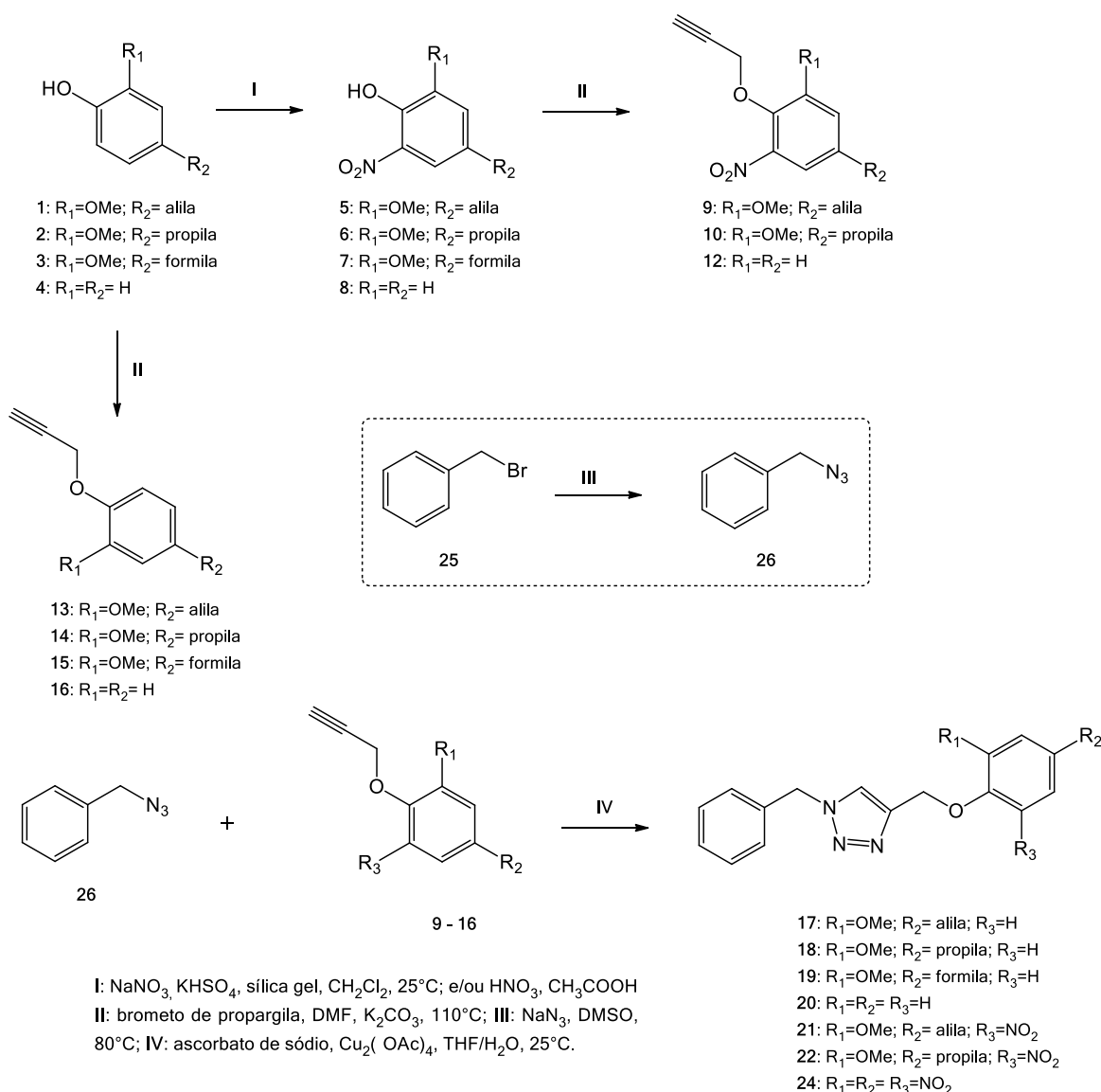
Figura 9: Estrutura geral das novas substâncias tripanocidas propostas



Fonte: Elaborada pelo Autor (2025)

As novas substâncias planejadas (17-24), assim como a rota sintética para sua obtenção, estão apresentadas na figura 10 a seguir.

Figura 10: Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos propostos

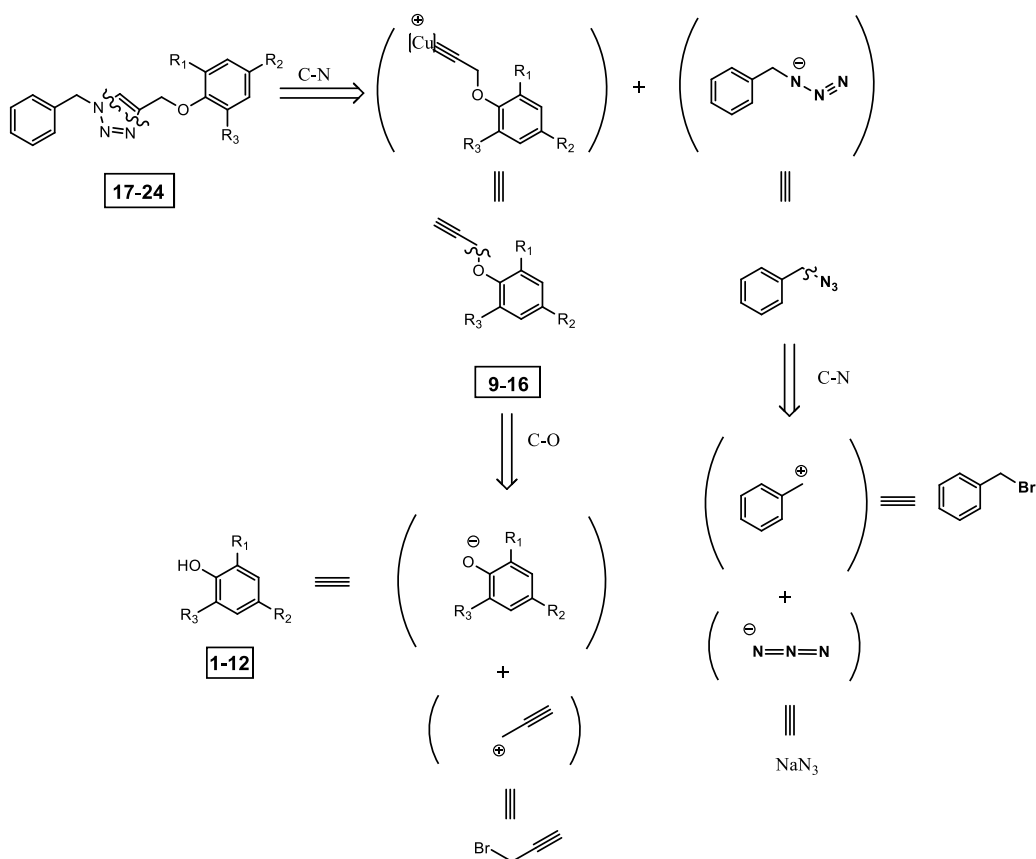


Fonte: Elaborada pelo Autor (2025)

Inicialmente, o eugenol (1) e o di-hidroeugenol (2) foram submetidos a uma reação de nitração, na presença de nitrato de sódio e bissulfato de potássio, em diclorometano, levando à obtenção dos derivados nitrados correspondentes (5 e 6). A vanilina (3) foi submetida a uma reação de nitração na presença de ácido nítrico e ácido acético glacial, levando à obtenção do derivado nitrado correspondente (7). O fenol (4) não foi submetido a uma reação de nitração, pois seu derivado nitrado (8) foi obtido comercialmente. Todos os fenóis não nitrados (1-4) e nitrados (5-8) foram convertidos nos respectivos éteres propargílicos não nitrados (13-16) e nitrados (9-12), após reação de cada fenol com brometo de propargila, na presença de carbonato

de potássio. Paralelamente, o brometo de benzila (**25**) foi submetido a uma reação com azida de sódio para fornecer a benzilazida (**26**). Finalmente, foi realizada uma reação de cicloadição (reação “click”) entre cada derivado propargílico (**9-16**) e a benzilazida (**26**), previamente sintetizados, na presença de ascorbato de sódio e acetato de cobre, para fornecer os derivados 1,2,3-triazólicos finais de interesse (**17-24**). A figura **11**, apresentada a seguir, ilustra a estratégia de retrosíntese adotada para a obtenção desses triazóis.

Figura 11: Esquema de retrosíntese das substâncias propostas.

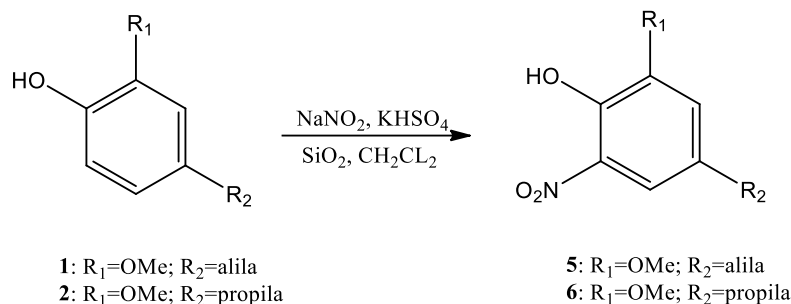


Fonte: Elaborada pelo Autor (2025)

Os triazóis sintetizados foram devidamente purificados por cromatografia em camada de sílica e caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , e por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

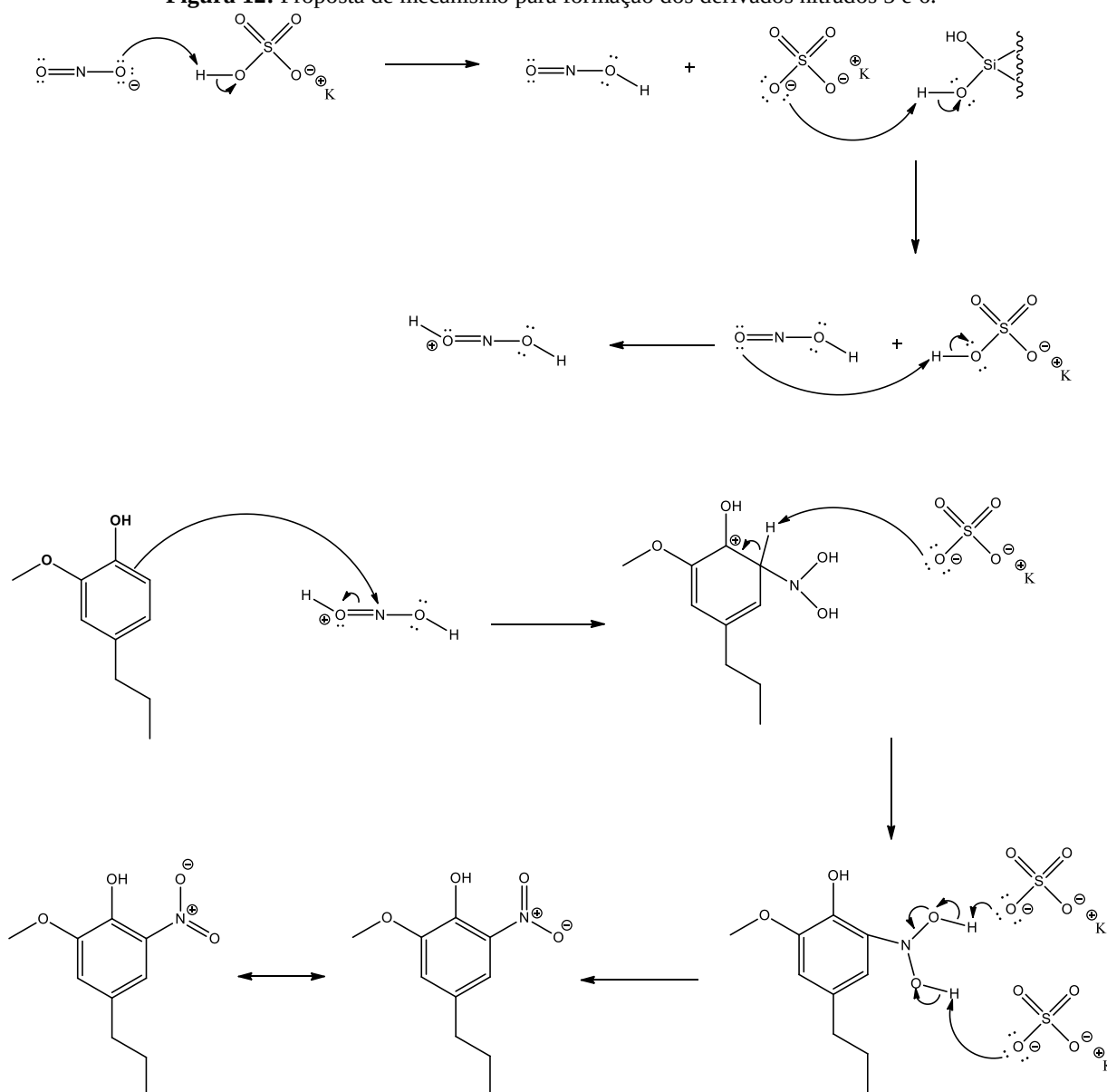
5.2 Síntese das substâncias planejadas

5.2.1 Obtenção dos derivados nitrados (5-8)



Os derivados nitrados **5** e **6** foram obtidos por uma reação de nitração, na presença de nitrito de sódio e bissulfato de potássio (AZEVEDO-BARBOSA et al., 2019). Primeiramente, o nitrito de sódio abstrai dois prótons do bissulfato ácido de potássio levando a formação de um íon muito reativo, contendo um nitrogênio de alta eletrofilia. A acidez do bissulfato é regenerada com o auxílio da sílica, que possui grupos silanóis de caráter ácido que tem seus prótons abstraídos pelo oxigênio do bissulfato. Em seguida, ocorre a reação de substituição eletrofílica aromática, em que um par de elétrons π do anel ataca o nitrogênio eletrofílico, gerado anteriormente, o que desloca a ligação π $\text{N}=\text{OH}$ e neutraliza a carga do oxigênio. A aromaticidade é então restabelecida após uma base do meio abstrair o hidrogênio da posição *orto* à hidroxila. E por fim, a carga da molécula é neutralizada após a retirada do próton ligado ao oxigênio do grupo nitro. Essa reação ocorre seletivamente na posição *orto* à hidroxila devido à forte ativação do anel aromático por ressonância promovido pelos pares de elétrons livres do oxigênio desse grupo. O mecanismo proposto para essa reação está ilustrado na figura 12.

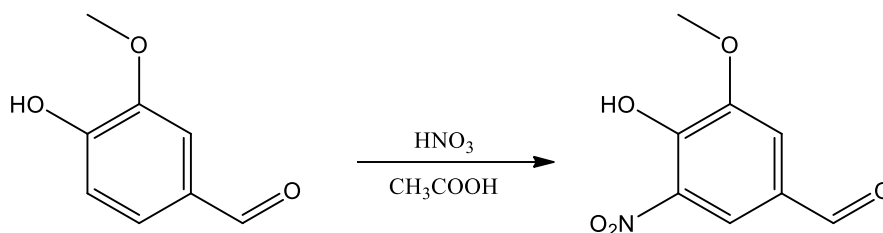
Figura 12: Proposta de mecanismo para formação dos derivados nitrados 5 e 6.



Fonte: Elaborada pelo Autor (2025)

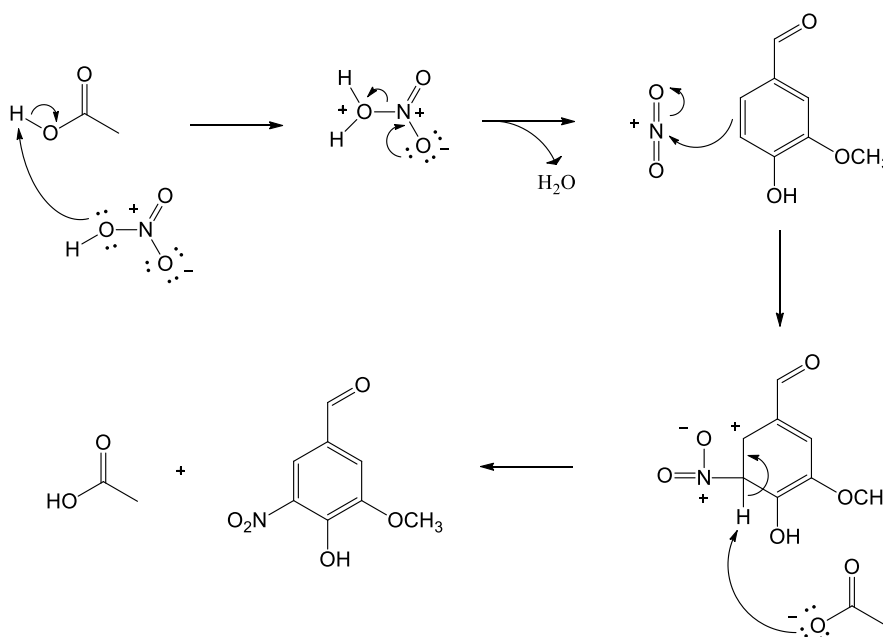
Os derivados **5** e **6** foram obtidos na forma de óleos viscosos marrons, com rendimentos, após purificação, de 81% para o derivado **5** e 86% para o derivado **6**.

Para obter o derivado **7**, optamos por utilizar um outro método de nitração (HOAN et al., 2017), com base em resultados anteriores do nosso grupo de pesquisa que indicam melhor desempenho dessa metodologia para esse tipo de derivado.



O novo método consistiu em uma reação em que, inicialmente, o ácido acético glacial protona o ácido nítrico, levando à formação de um intermediário instável com um bom grupo abandonador (H_2O) ligado a ele. Então, ocorre um rearranjo em que o íon nitrônio é gerado a partir da formação da ligação dupla entre o nitrogênio e o oxigênio e a expulsão do grupo abandonador (H_2O). Uma vez que o íon nitrônio foi gerado, um par de elétrons π do anel ataca o nitrogênio eletrofílico, o que desloca a ligação π $\text{N}=\text{O}$. O sistema aromático é então restabelecido após o ânion acetato, que pode atuar como base no meio, abstrair o hidrogênio da posição *orto* à hidroxila. Essa reação ocorre seletivamente na posição *orto* à hidroxila devido à forte ativação do anel aromático por ressonância promovido pelos pares de elétrons livres do oxigênio desse grupo e pela moderada desativação do anel aromático promovido pelo aldeído, que orienta na posição *meta*. O mecanismo proposto para essa reação está ilustrado na figura 13.

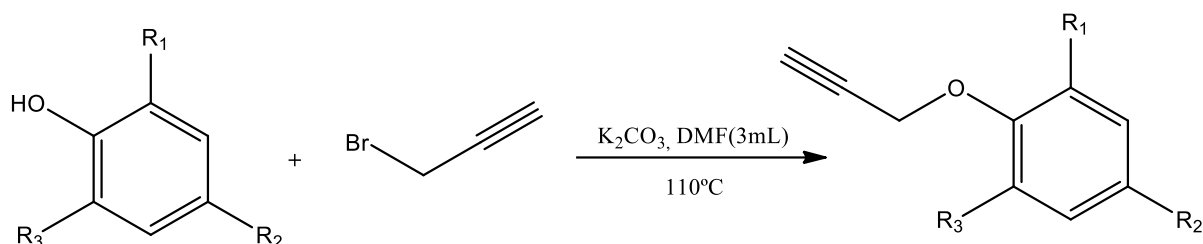
Figura 13: Proposta de mecanismo para formação do derivado nitrado 7



Fonte: Elaborada pelo Autor (2025)

O derivado 7 foi obtido na forma de cristais amarelos, com rendimento, após purificação, de 92%.

5.2.2 Obtenção dos éteres propargílicos nitrados (9-12) e não nitrados (13-16)

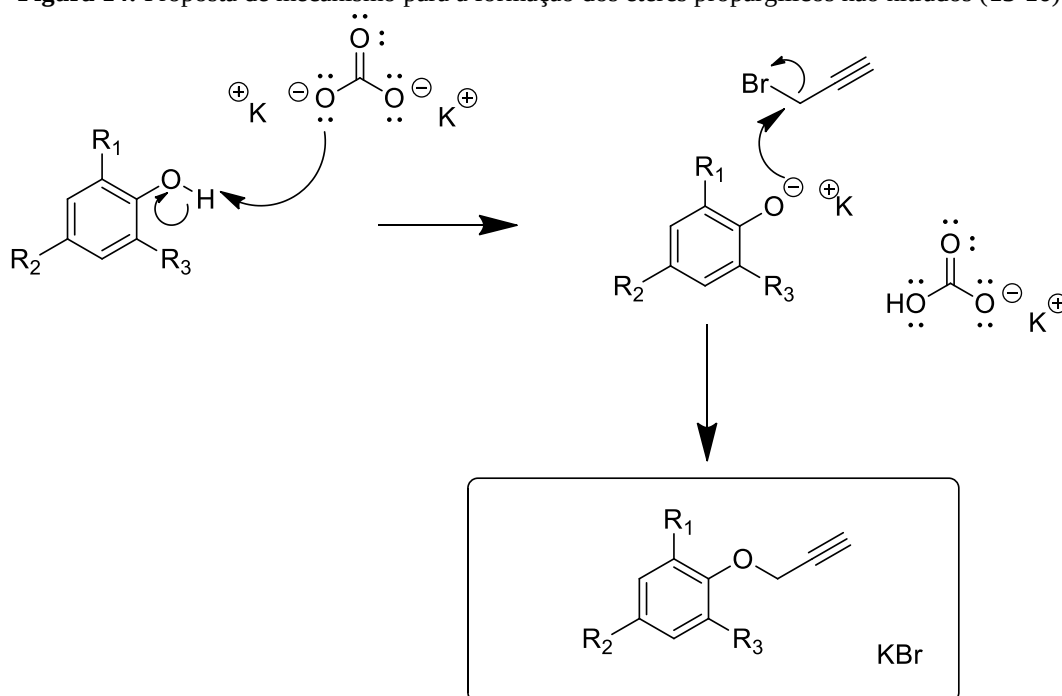


- 1: R₁=OMe; R₂= alila; R₃= H
 2: R₁=OMe; R₂= propila; R₃= H
 3: R₁=OMe; R₂= formila; R₃= H
 4: R₁=R₂=R₃= H
 5: R₁=OMe; R₂= alila; R₃=NO₂
 6: R₁=OMe; R₂= propila; R₃=NO₂
 7: R₁=OMe; R₂= formila; R₃=NO₂
 8: R₁=R₂= H; R₃=NO₂

- 9: R₁=OMe; R₂= alila; R₃=NO₂
 10: R₁=OMe; R₂= propila; R₃=NO₂
 11: R₁=OMe; R₂= formila; R₃=NO₂
 12: R₁=R₂= H; R₃=NO₂
 13: R₁=OMe; R₂= alila; R₃= H
 14: R₁=OMe; R₂= propila; R₃= H
 15: R₁=OMe; R₂= formila; R₃= H
 16: R₁=R₂=R₃= H

Os éteres propargílicos (**9-16**) foram obtidos por uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre o respectivo fenol e o brometo de propargila (ACHARD et al., 2011). Inicialmente, a hidroxila do fenol é desprotonada pela base presente no meio (carbonato de potássio) a fim de torná-la um melhor nucleófilo, para então atacar o carbono eletrofílico do brometo de propargila. A maior reatividade do oxigênio negativo favorece o ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico do brometo de propargila, desfazendo a ligação C-Br, deslocando o átomo de bromo na forma de um íon brometo, levando à formação do éter. O DMF, um solvente polar aprótico, atua favorecendo essa reação, uma vez que solvata apenas o cátion do sal nucleofílico utilizado, deixando o nucleófilo (fenóxido) livre para atacar o centro eletrofílico do substrato. O mecanismo proposto para essa reação está ilustrado na figura 14.

Figura 14: Proposta de mecanismo para a formação dos éteres propargílicos não nitrados (**13-16**)



Fonte: Elaborada pelo Autor (2025)

Os produtos **9** e **10** foram obtidos na forma de óleos marrons, com rendimentos (após purificação) de 60% para o produto **9** e 69% para o produto **10**. O produto **12** foi obtido na forma de um sólido escuro, com rendimento (após purificação) de 99%. Os produtos **13**, **14** e **16** foram obtidos na forma de óleos alaranjados, com rendimentos (após purificação) de 57% para o produto **13**, 82% para o produto **14** e 96% para o produto **16**. O produto **15** foi obtido na forma de um sólido amarelo, com rendimento (após purificação) de 99%.

A síntese do produto **11**, derivado nitrado e formilado, não foi bem-sucedida nas condições inicialmente empregadas, não sendo observada a formação de um produto diferente do fenol de partida. A falha na reação pode estar associada à presença simultânea dos grupos formila e nitro no anel aromático. Ambos são grupos fortemente retiradores de elétrons, ou seja, têm a capacidade de atrair densidade eletrônica do grupo hidroxila. O grupo formila exerce esse efeito principalmente por ressonância e também por indução, enquanto o grupo nitro é ainda mais eletrorretirador, atuando fortemente tanto por ressonância quanto por efeito indutivo.

Quando esses dois grupos estão presentes simultaneamente na molécula, especialmente com o grupo nitro em posição *orto* em relação à hidroxila fenólica, eles afetam diretamente o comportamento químico do oxigênio da hidroxila. Em um primeiro momento, essa combinação torna o próton da hidroxila mais ácido, facilitando a desprotonação pela base (K_2CO_3) e levando

à formação do ânion fenóxido. No entanto, esse ânion passa a ser altamente estabilizado por ressonância, com a carga negativa do oxigênio se delocalizando por todo o sistema aromático, e ainda com os grupos nitro e formila.

Essa grande delocalização eletrônica pode ter um efeito negativo na reatividade do ânion. A densidade eletrônica, que normalmente estaria mais concentrada no oxigênio e favoreceria o ataque nucleofílico sobre o carbono eletrofílico do brometo propargílico, torna-se muito delocalizada. Como resultado, o oxigênio perde sua força nucleofílica para iniciar a reação de substituição nucleofílica (S_N2). Dessa forma, mesmo que o ânion fenóxido se forme, ele não possui a reatividade necessária para atacar o brometo propargílico e formar o produto desejado.

Visando contornar essa limitação, diferentes estratégias sintéticas foram testadas. Em uma delas, buscou-se proteger o grupo formila por meio da formação de um acetal, com o objetivo de reduzir seu efeito eletrorretirador sobre o anel aromático e, consequentemente, diminuir a estabilização do ânion fenóxido. Essa abordagem baseia-se no fato de que o acetal, ao interromper a conjugação do grupo formila com o sistema aromático, não apresenta mais caráter eletrorretirador, ao contrário do aldeído livre. No entanto, apesar do sucesso na proteção, as etapas subsequentes mostraram-se incompatíveis com as condições exigidas para a reação de alquilação, inviabilizando a continuidade da síntese.

Em outra abordagem, realizou-se a alquilação do fenol antes da introdução do grupo nitro, partindo da vanilina. Ainda assim, o produto final esperado não foi obtido, possivelmente devido à sensibilidade do éter propargílico às condições ácidas e oxidantes utilizadas na nitração, promovendo a degradação ou modificações indesejadas da molécula. Assim, mesmo com o uso de diferentes metodologias sintéticas, a obtenção do produto **11** não foi bem sucedida. As limitações observadas durante o processo não puderam ser contornadas dentro do prazo disponível para a execução experimental.

5.2.3 Obtenção da benzilazida (26)



26

Chemical reaction mechanism for the synthesis of phenyl azide from benzyl bromide and sodium azide:

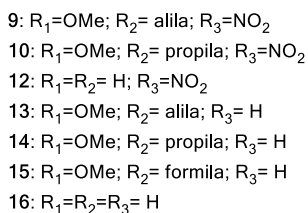
[Na+].[N-]=[N+]=[N-].BrCc1ccccc1>>[Na]Br.Cc1ccccc1[N+]=[N-]=[N-]

The reaction involves the nucleophilic attack of the azide ion (N_3^-) on the benzylic carbon of benzyl bromide ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$). The azide ion acts as a nucleophile, attacking the electrophilic benzylic carbon. The bromine atom acts as a leaving group, forming NaBr as a byproduct. The final product is phenyl azide ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}_3$).

Fonte: Elaborada pelo Autor (2025)

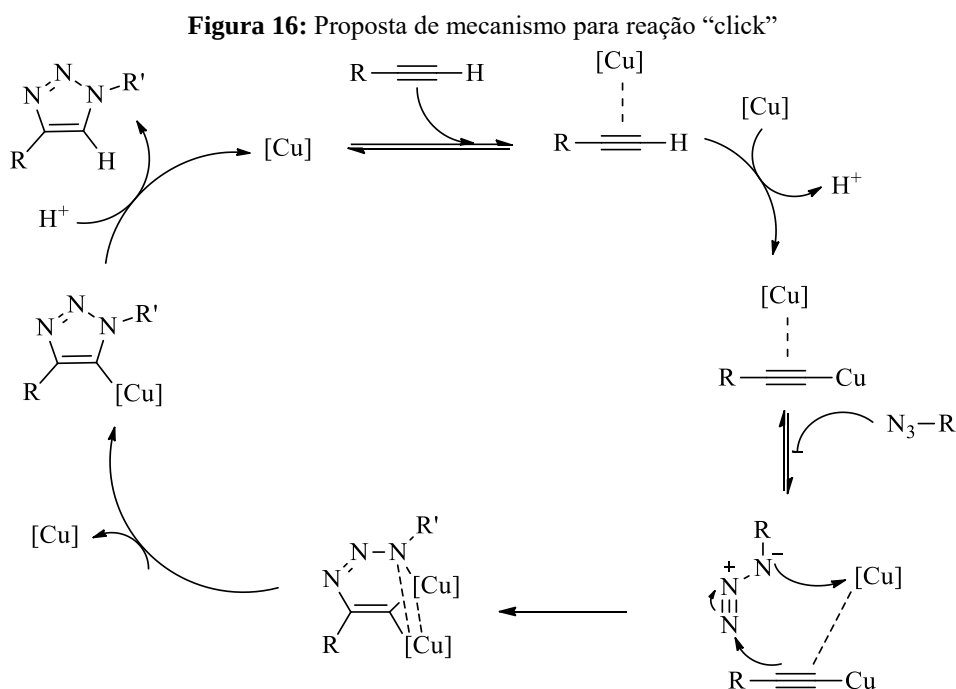
A benzilazida **26** foi obtida como um óleo amarelo com rendimento de 79%.

5.2.4 Obtenção dos triazóis (17-24)



16: $R_1=R_2=R_3=H$

Para a obtenção dos triazóis (**17-24**) foram realizadas reações de cicloadição 1,3-dipolar, conhecidas como reações “click”, em que se utilizou um sal de cobre como catalisador (ROSTOVTSEV et al, 2002). Existem diversos mecanismos propostos para a formação do anel triazólico catalisado por cobre, sendo o mais recente deles, proposto por Worrell e colaboradores em 2013, que sugere que dois átomos de cobre equivalentes participam da ciclização. Inicialmente, ocorre a formação *in situ* de uma ligação sigma entre um átomo de cobre e o carbono terminal do alcino, gerando um acetileto de cobre. Posteriormente, ocorre a formação de uma ligação π entre outro átomo de cobre e o acetileto de cobre, levando à formação de um complexo catalítico ativado. Por fim, ocorre a coordenação da azida orgânica ao complexo π , seguida da formação do anel triazólico (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013). Este mecanismo está representado na Figura 16 a seguir.



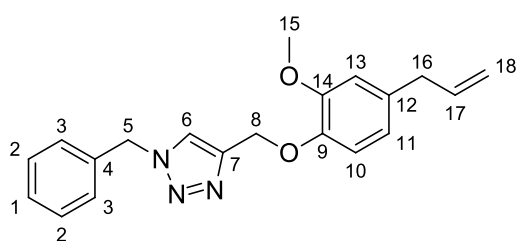
Fonte: Adaptado de Worrell et al., 2013.

O triazol **17** foi obtido na forma de um sólido marrom, com rendimento (após purificação) de 74%. O triazol **18** foi obtido na forma de um sólido branco, com rendimento (após purificação) de 42%. O triazol **19** foi obtido na forma de um óleo laranja, com rendimento (após purificação) de 85%. O triazol **20** foi obtido na forma de um sólido branco, com rendimento (após purificação) de 21%. O triazol **21** foi obtido na forma de um sólido marrom, com rendimento (após purificação) de 18%. O triazol **22** foi obtido na forma de um óleo

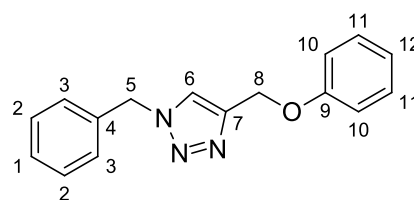
marrom, com rendimento (após purificação) de 65%. O triazol **23** não foi obtido, pois não foi possível se obter o precursor propargílico correspondente. O triazol **24** foi obtido na forma de um sólido amarelo, com rendimento (após purificação) de 57%.

5.3 Caracterização química das substâncias sintetizadas

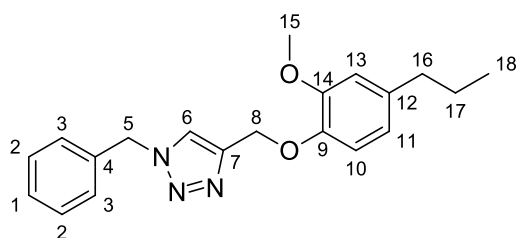
As substâncias sintetizadas foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , e por espectrometria de absorção na região do infravermelho. Os espectros de cada substância obtida estão apresentados no ANEXO 1.



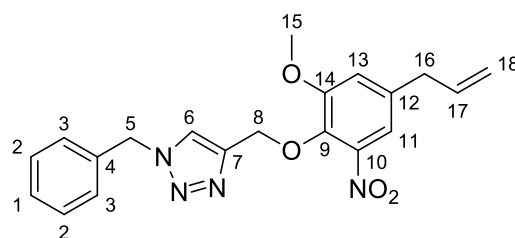
17



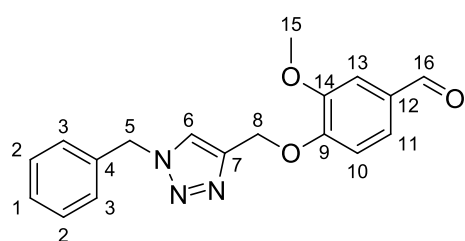
20



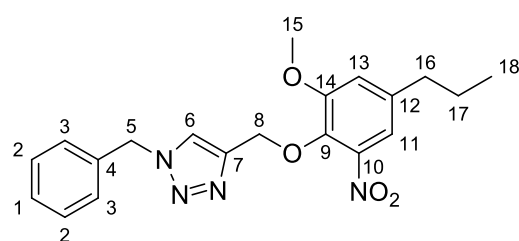
18



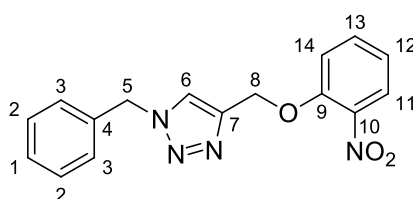
21



19



22



24

Nos espectros de RMN de ^1H dos produtos **17**, **18**, **19**, **20**, **21** e **22** foi possível observar os sinais dos hidrogênios pertencentes aos anéis triazólicos como os mais desblindados, exceto para os produtos **19** e **24**. No produto **19** o sinal de hidrogênio mais desblindado foi do H-16, pois é um hidrogênio de aldeído, estando ligado diretamente a uma carbonila. No produto **24** o sinal de hidrogênio mais desblindado foi do H-11, devido à proximidade com o grupo nitro. Os sinais referentes aos hidrogênios triazólicos (H-6) foram encontrados na faixa de 7,67 a 7,53 ppm, sendo observados como simpletos largos de integral 1.

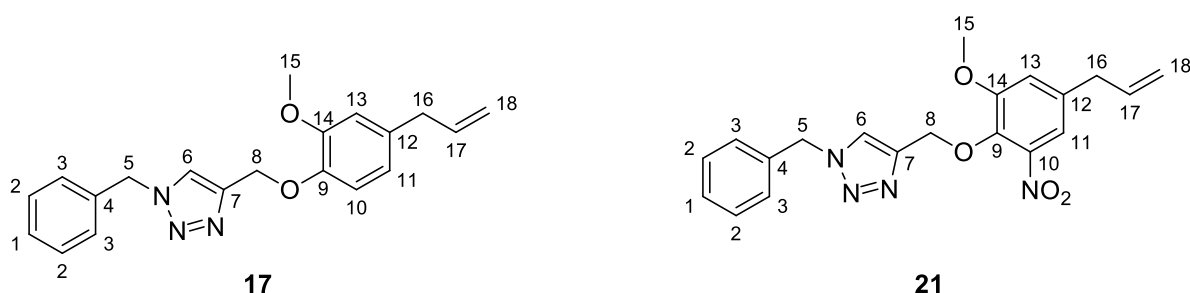
Os hidrogênios provenientes do grupo benzila (H-1, H-2 e H-3) foram registrados na faixa de 7,43 a 7,22 ppm. Esses sinais foram observados como multipletos, cujas integrais variaram de acordo com a ocorrência ou não de sobreposição com outros sinais. No triazol **24**, apresentou-se como um multipletos de integral 6, devido à sobreposição com o sinal do hidrogênio H-14, que também aparece nessa mesma região. Nos triazóis **22** e **19**, os sinais foram observados como multipletos de integral 5. No triazol **20**, registraram-se dois multipletos com integrais 4 e 3, enquanto nos triazóis **18** e **17** foram observados dois multipletos com integrais 3 e 2, respectivamente. Já para o triazol **21**, os sinais de H-1 e H-2 apareceram como um multipletos de integral 3, enquanto o sinal de H-3 foi observado como um duplo dupletos de integral 2, com constante de acoplamento (tipo *orto*) $^3J = 8.1$ Hz e constante de acoplamento (tipo *meta*) $^4J = 2.5$ Hz.

Os demais hidrogênios aromáticos (H-10, H-11, H-13, H-12 e H-14) foram registrados na faixa de 7,83 a 6,63 ppm. O hidrogênio H-10 foi observado como multipletos nos triazóis **19** e **20**, e como dupletos com integral 1 com constante de acoplamento (tipo *orto*) 3J em torno de 7.9 a 8.1 Hz nos triazóis **17** e **18**. O hidrogênio H-11 apresentou-se como um multipletos nos triazóis **17**, **18**, **19** e **20**, como um dupletos de integral 1 com constante de acoplamento (tipo *meta*) 4J em torno de 1,9 a 2,0 Hz nos triazóis **21** e **22**, e como um duplo dupletos de integral 1 com constante de acoplamento (tipo *orto*) $^3J = 8.2$ Hz e (tipo *meta*) $^4J = 1.7$ Hz para o triazol **24**. O hidrogênio H-12 foi observado como um dupletos de dupletos de dupletos de integral 1 com constante de acoplamento (tipo *orto*) $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz e (tipo *meta*) $^4J = 1.1$ Hz no triazol **24**, e como um multipletos para o triazol **20**. O hidrogênio H-13 foi observado como um dupletos de integral 1 com constante de acoplamento (tipo *meta*) 4J em torno de 2 Hz nos triazóis **21** e **22**, como um multipletos nos triazóis **17**, **18**, **19** e **20**, e como um dupletos de dupletos de dupletos de integral 1 com constante de acoplamento (tipo *orto*) $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz e (tipo *meta*) $^4J = 1.7$ Hz no triazol **24**. O hidrogênio H-14, para o triazol **24**, é observado como um

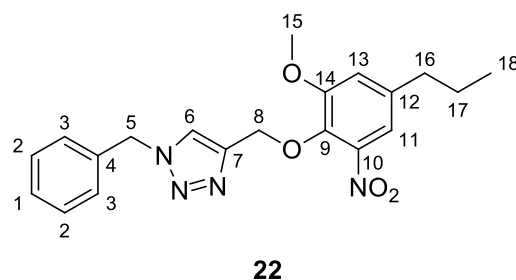
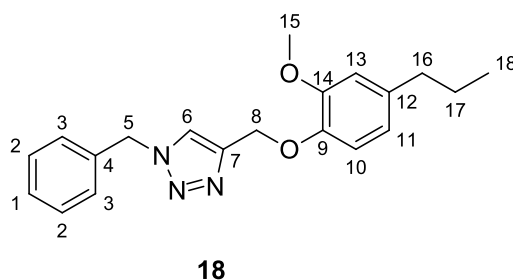
multiplete de integral 6, pois apresenta deslocamento químico próximo aos hidrogênios do anel aromático derivado da benzilazida.

Quanto aos espectros de RMN de ^{13}C destes triazóis, foram observados sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 158,2 a 109,1 ppm, sendo o sinal correspondente ao C-16 do grupo aldeído do derivado triazólico **19** o mais desblindado de todos, com deslocamento químico de 191,0 ppm.

Por outro lado, o carbono não hydrogenado do anel triazólico (C-7) pode apresentar sinal de baixa intensidade ou até não ser observado. Isso ocorre porque esse tipo de carbono possui tempo de relaxação longitudinal (T_1) muito longo, o que leva à saturação sob as condições de aquisição usuais (delays curtos). Além disso, como não há hidrogênios ligados, o efeito nuclear Overhauser (NOE) não contribui para o aumento do sinal, ao contrário dos carbonos CH, CH_2 e CH_3 . Somam-se a esses fatores a rigidez e aromaticidade do anel triazólico, que dificultam ainda mais a relaxação. Dessa forma, a ausência ou fraqueza do pico em ^{13}C é esperada e não compromete a caracterização estrutural.



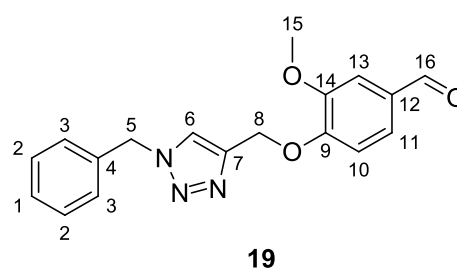
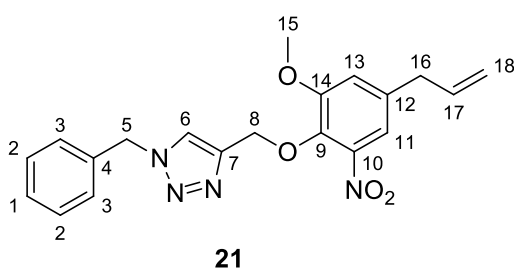
Os hidrogênios alílicos presentes nos triazóis **17** e **21** (H-17 e H-18) foram detectados na faixa de 5,94 e 5,08 ppm. O hidrogênio H-17 apresentou-se como um duplo duplete triplo de integral 1 com constantes de acoplamento 3J de 16,8 Hz, 10,1 Hz e 6,7 Hz, enquanto H-18 apareceu como multiplete de integral 2. O hidrogênio 16 foi observado entre 3,38 e 3,32 ppm, como um duplete de integral 2 com constantes de acoplamento $^3J = 6.7$ Hz. Já no espectro de RMN de ^{13}C , para os derivados do eugenol, os carbonos C-17 e C-18 pertencentes ao grupo alila também foram encontrados na região dos aromáticos, o que se explica pela desblindagem causada pelo efeito anisotrópico do anel benzênico. Os demais carbonos foram registrados em deslocamentos químicos inferiores a 70 ppm.



Nos triazóis **18** e **22**, que possuem cadeias propílicas (compostas pelos hidrogênios H-16, H-17 e H-18), esses sinais foram observados na faixa de 2,58 a 0,93 ppm, seguindo o padrão de tripleto, sexteto e tripleto, com constantes de acoplamento 3J em torno de 6,7 a 8 Hz e com integrais 2-2-3, respectivamente, caracterizando esta cadeia lateral alifática. No espectro de RMN de ^{13}C , os carbonos C-16, C-17 e C-18 foram observados em deslocamentos químicos inferiores a 70 ppm. Os sinais dos carbonos C-16, C-17 e C-18 foram registrados no sub espectro de DEPT-135, sendo os carbonos C-16 e C-17 registrados em fase inversa.

Os sinais de hidrogênios pertencentes aos grupos metoxila (H-15) foram registrados no RMN de ^1H entre 3,90 - 3,81 ppm, aparecendo como simpletos de integral 3 para todos os derivados, o que confirma a presença deste grupo. No espectro de RMN de ^{13}C , o carbono da metoxila foi observado na faixa de 54,2 a 56,4 ppm, sendo confirmado pela sua presença no sub espectro de DEPT-135, o que corrobora sua atribuição como um carbono metílico.

Os hidrogênios metilênicos H-5 e H-8, ligados ao anel triazólico, foram observados no RMN de ^1H como simpletos, na faixa de 5,54 a 5,29 ppm. Nos espectros de RMN de ^{13}C , os sinais referentes a estes dois carbonos (C-8 e C-5) também foram identificados: o C-8 mais desblindado por estar ligado ao oxigênio, foi registrado entre 67,4 e 63,8 ppm; já o C-5, mais blindado por estar ligado a um nitrogênio, que é menos eletronegativo, foi observado entre 54,2 e 54,3 ppm.



Nos espectros de absorção na região do infravermelho dos triazóis sintetizados, foram observadas bandas características associadas à presença de anéis aromáticos, evidenciadas pelas

bandas de estiramento C–H na região de 3143 a 3087 cm^{-1} , bem como pelas vibrações de deformação axial das ligações C=C localizadas entre 1598 e 1454 cm^{-1} , comuns a todos os derivados.

Nos derivados contendo o grupo nitro (NO_2), foram observadas bandas intensas na região de 1529 a 1515 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento assimétrico do grupo N=O, e entre 1350 e 1344 cm^{-1} , referentes ao estiramento simétrico N=O, confirmando a presença deste grupo funcional nos compostos nitrados. Além disso, bandas na região de 1281 a 1027 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento das ligações C–O–C dos grupos éter arílicos, presentes em grande parte dos derivados sintetizados. Destaca-se ainda a banda em 1677 cm^{-1} , atribuída à vibração de estiramento axial da carbonila aldeídica (C=O), confirmando a presença do grupo –CHO do derivado **19**.

Nas substâncias com cadeias alifáticas saturadas (propila), foram registradas bandas de estiramento C–H sp^3 entre 2960 e 2931 cm^{-1} , compatíveis com grupos metileno e metila. Já na estrutura com cadeia alílica, a presença de uma banda em 1637 cm^{-1} indica o estiramento da dupla ligação C=C conjugada com o sistema aromático.

5.4 Avaliação do potencial tripanocida e da citotoxicidade das substâncias

As substâncias sintetizadas encontram-se em fase de avaliação do seu potencial de inibição do crescimento de formas epimastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, bem como em relação à sua citotoxicidade contra células H9c2.

6. CONCLUSÃO

Nesse trabalho, foram sintetizadas 7 substâncias triazólicas inéditas, híbridos do fármaco benznidazol com o eugenol e análogos, unidos por um núcleo 1,2,3-triazólico. As substâncias foram purificadas por cromatografia em camada de sílica e devidamente caracterizadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , além de espectroscopia de absorção na região do infravermelho, o que possibilitou a confirmação de suas estruturas químicas. As substâncias obtidas estão sendo avaliadas quanto ao seu potencial tripanocida.

REFERÊNCIAS

ACHARD, T. et al. A regio- and diastereoselective platinum-catalyzed tandem [2+1]/[3+2] cycloaddition sequence. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, p. 3552–3556, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201007992>.

ALDASORO, E. et al. What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 4, p. 1060–1067, abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx516>.

AZEVEDO-BARBOSA, H. et al. Phenylpropanoid-based sulfonamide promotes cyclin D1 and cyclin E down-regulation and induces cell cycle arrest at G1/S transition in estrogen positive MCF-7 cell line. **Toxicology in Vitro**, v. 59, p. 150–160, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.023>.

BESTETTI, R. B.; BOCCHI, E. A. Shorter treatment in chronic Chagas disease: a new promise? **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 333–334, abr. 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00687-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00687-4).

CLEMENTE, C. M. et al. Eugenol carbonate activity against *Plasmodium falciparum*, *Leishmania braziliensis*, and *Trypanosoma cruzi*. **Archiv der Pharmazie**, v. 355, n. 3, p. e2100432, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202100432>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **DPDx – American Trypanosomiasis (Chagas Disease)**. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>. Acesso em: maio 2025.

COURA, J. R. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions – A comprehensive review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 3, p. 277–282, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-0276140362>.

COSTA, V. M. et al. Chagas' disease and its control in Latin America: an analysis of possibilities. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 9, n. 2, p. 201–209, 1993.

DAMASCENO, R. O. S.; PINHEIRO, J. L. S.; RODRIGUES, L. H. M.; GOMES, R. C.; DUARTE, A. B. S.; EMÍDIO, J. J.; DINIZ, L. R. L.; DE SOUSA, D. P. Anti-inflammatory and

antioxidant activities of eugenol: an update. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 17, n. 11, p. 1505, 8 nov. 2024. DOI: 10.3390/ph17111505. PMID: 39598416; PMCID: PMC11597765.

DEBNATH, Anirban; LO, Yi-Hao; BHATTACHARYA, Manojit; WEN, Zhi-Hong; CHAKRABORTY, Chiranjib; DAS, Arpita. Eugenol's anti-cancer properties, its modulation of signalling pathways, and cascades across various cancers: A review. **Current Research in Biotechnology**, v. 10, p. 100330, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2025.100330>.

GONÇALVES-SANTOS, A. B. et al. Synthesis, molecular docking, and evaluation of trypanocidal activity of vanillin-derived 1,2,3-triazoles. **Molecules**, v. 28, n. 6, p. 2665, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28062665>.

HIDALGO, M. E. et al. Antioxidant capacity of eugenol derivatives. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1467–1470, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000600020>.

HOAN, D. Q. et al. Preparation of some new benzo[d]thiazole derivatives. **Vietnam Journal of Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 433, 2017. DOI: <https://doi.org/10.15625/2525-2321.2017-00487>.

HOWSON, S. E.; SCOTT, P. Formation of benzyl azide from benzyl bromide. **SyntheticPage**, p. 408, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1039/SP408>.

ISSA, V. S.; BOCCHI, E. A. Antitrypanosomal agents: treatment or threat? **The Lancet**, v. 376, n. 9743, p. 768, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61372-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61372-4).

KRATZ, J. M. et al. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 10, p. 943–957, out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1509704>.

LIMA, A. B. R. et al. Evolução do perfil epidemiológico e clínico da Doença de Chagas aguda no Brasil: estudo de uma década. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 8, p. 1447–1458, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p1447-1458>.

MAGALHÃES, L. S. et al. Glucosyl-1,2,3-triazoles derived from eugenol and analogues: Synthesis, anti-Candida activity, and molecular modeling studies in CYP-51. **Chemistry & Biology Drug Design**, v. 98, n. 5, p. 903–913, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.13948>.

MAZZETI, A. L. et al. Synergic effect of allopurinol in combination with nitroheterocyclic compounds against *Trypanosoma cruzi*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 6, p. e02264-18, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02264-18>.

MEDEIROS, C. de A. et al. Mapping the morbidity and mortality of Chagas disease in an endemic area in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 64, e5, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264005>.

MELO, I. M. de et al. Discovery of a new eugenol-benznidazole hybrid active against different evolutive stages of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic Chemistry**, v. 154, 107993, jan. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107993>.

MARTINS-MELO, F. R.; CASTRO, M. C.; WERNECK, G. L. Levels and trends in Chagas disease-related mortality in Brazil, 2000–2019. **Acta Tropica**, v. 220, 105948, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105948>.

PATTERSON, S.; WYLLIE, S. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. **Trends in Parasitology**, v. 30, n. 6, p. 289–298, jun. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.04.003>.

PINTO, L. F. R. et al. Persistence of *Trypanosoma cruzi* in the digestive tract of chronic chagasic patients: parasite load and clinical relevance. **Acta Tropica**, v. 233, p. 106572, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106572>.

REIS, R. C. F. M. et al. Design and synthesis of new 1,2,3-triazoles derived from eugenol and analogues with in vitro and in vivo activity against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 258, p. 115622, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115622>.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FURLAN, T.; MOORE, J. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002. DOI: [10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).

SCHIJMAN, A. G. et al. Parasitological, serological and molecular diagnosis of acute and chronic Chagas disease: from field to laboratory. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 117, e200444, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200444>.

SILVESTRINI, M. M. A. et al. New insights into *Trypanosoma cruzi* genetic diversity and its influence on parasite biology and clinical outcomes. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1342431, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1342431>.

SOUZA, T. B. et al. Synthesis, activity, and molecular modeling studies of 1,2,3-triazole derivatives from natural phenylpropanoids as new trypanocidal agents. **Chemistry & Biology Drug Design**, v. 95, n. 1, p. 124–129, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.13628>.

SWETT, M. C. et al. Chagas Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Current Cardiology Reports**, v. 26, n. 10, p. 1105–1112, out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-024-02113-7>.

ULANOWSKA, M.; OLAS, B. Biological properties and prospects for the application of eugenol—a review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3671, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073671>.

VIEIRA, J. L.; TÁVORA, F. R. F.; SOBRAL, M. G. V. et al. Chagas Cardiomyopathy in Latin America Review. **Current Cardiology Reports**, v. 21, n. 8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1095-y>.

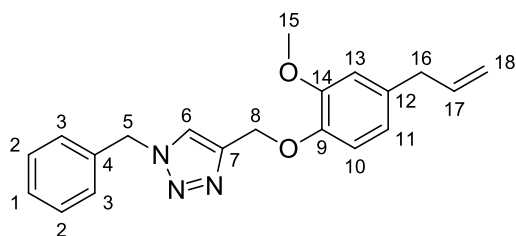
WILKINSON, S. R. et al. A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 13, p. 5022–5027, abr. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0711014105>.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **National Institutes of Health**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2013.

ANEXO 1

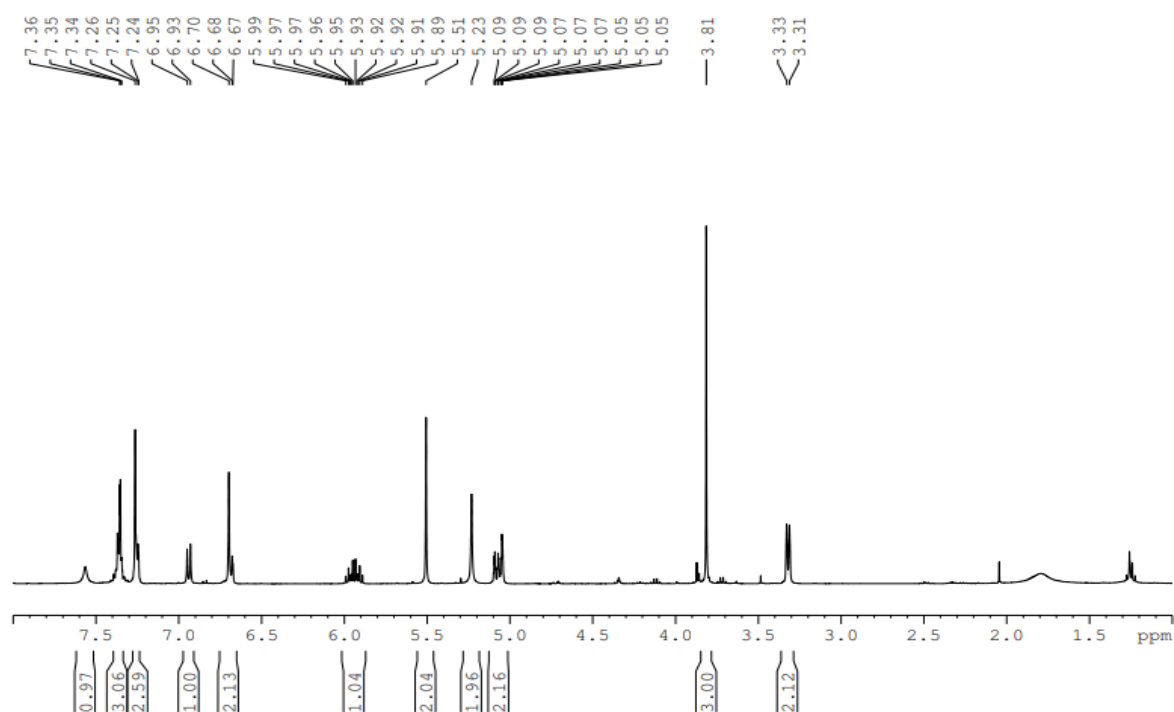
Espectros na região do infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C das substâncias

Substância 17:

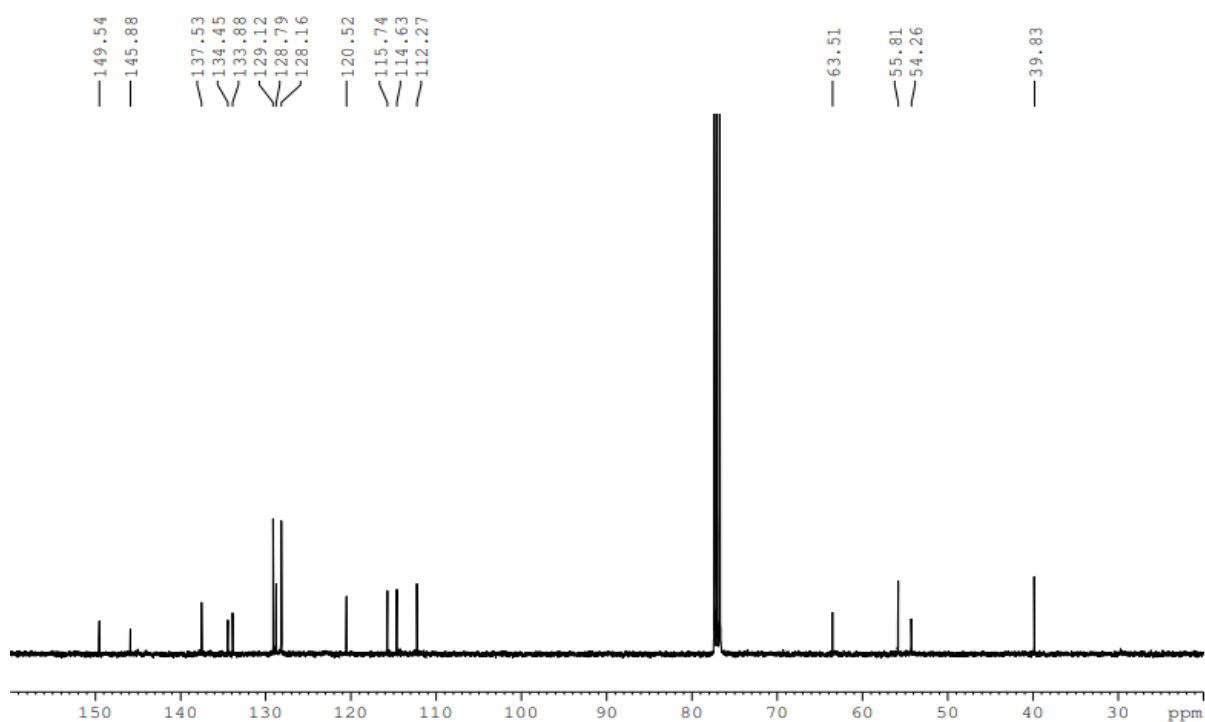


17

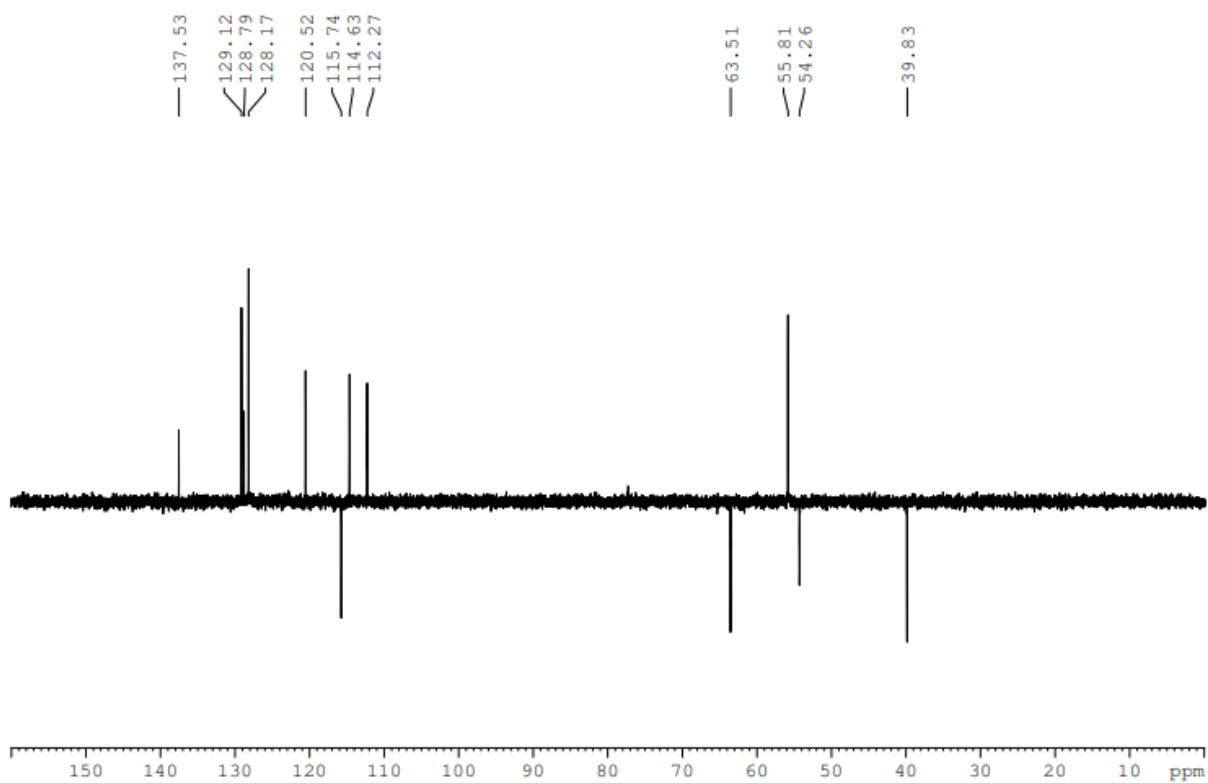
17.1: espectro de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



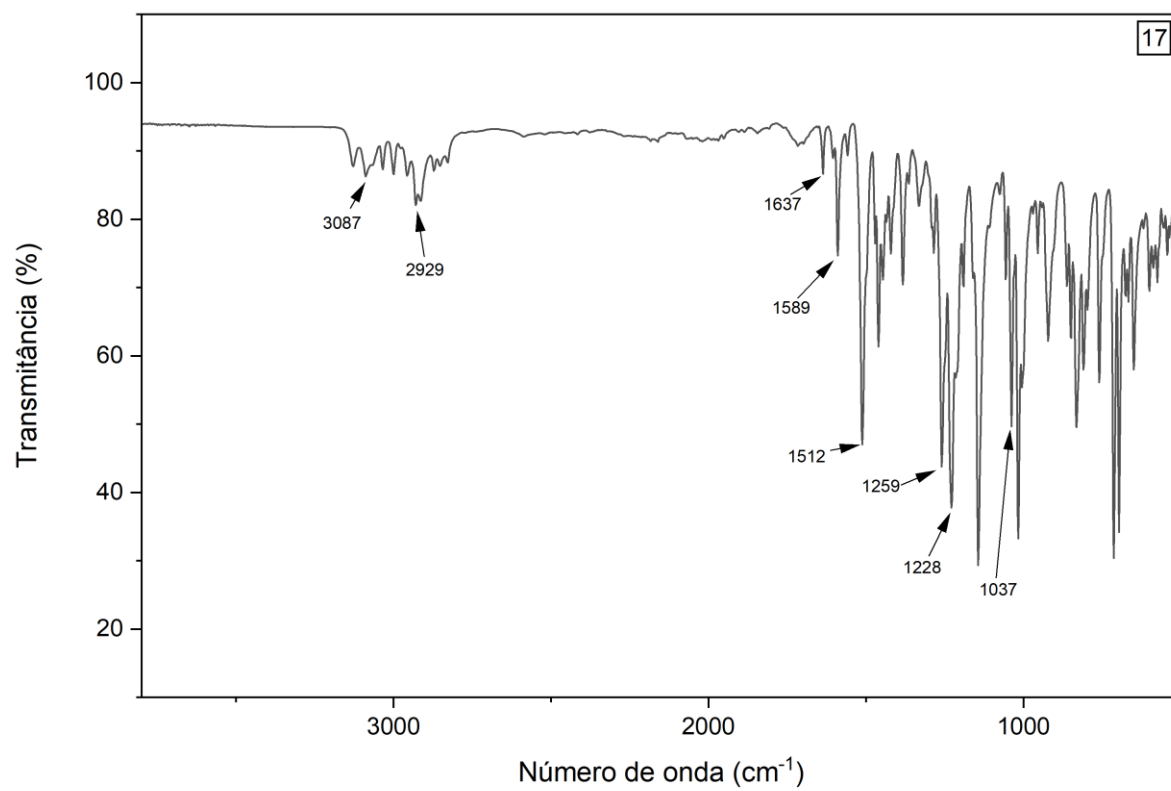
17.2: espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



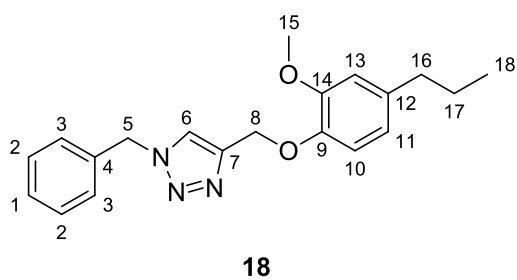
17.3: subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



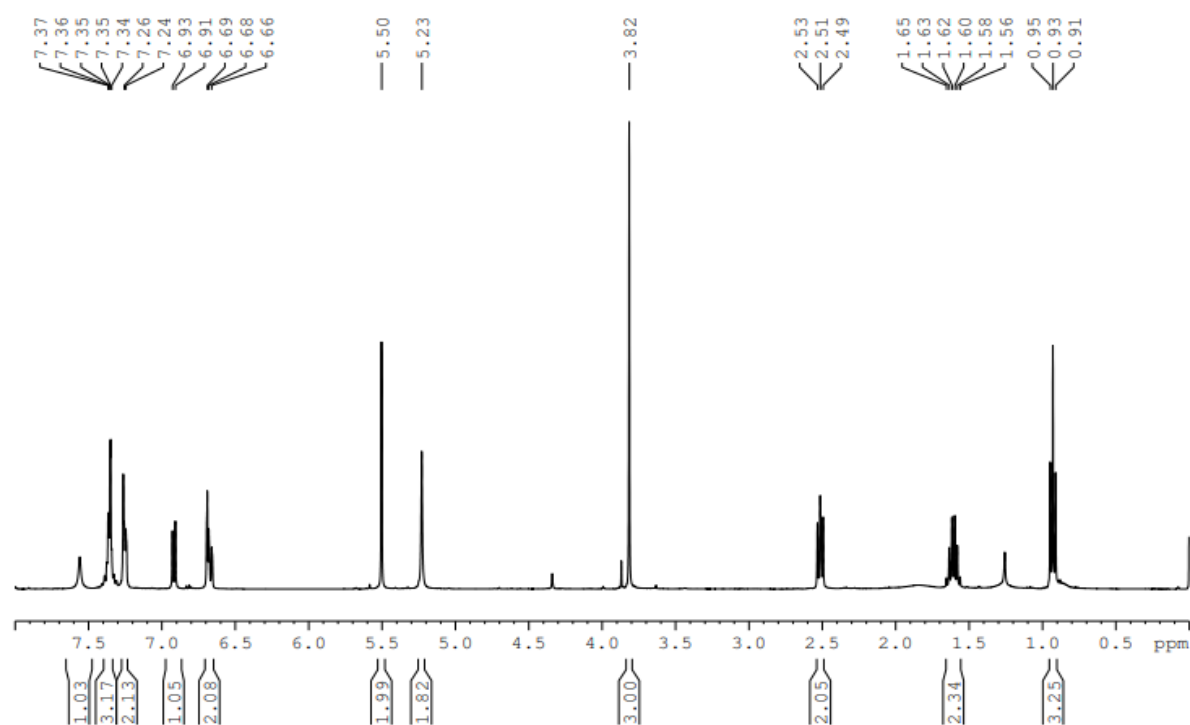
17.4: espectro na região do infravermelho



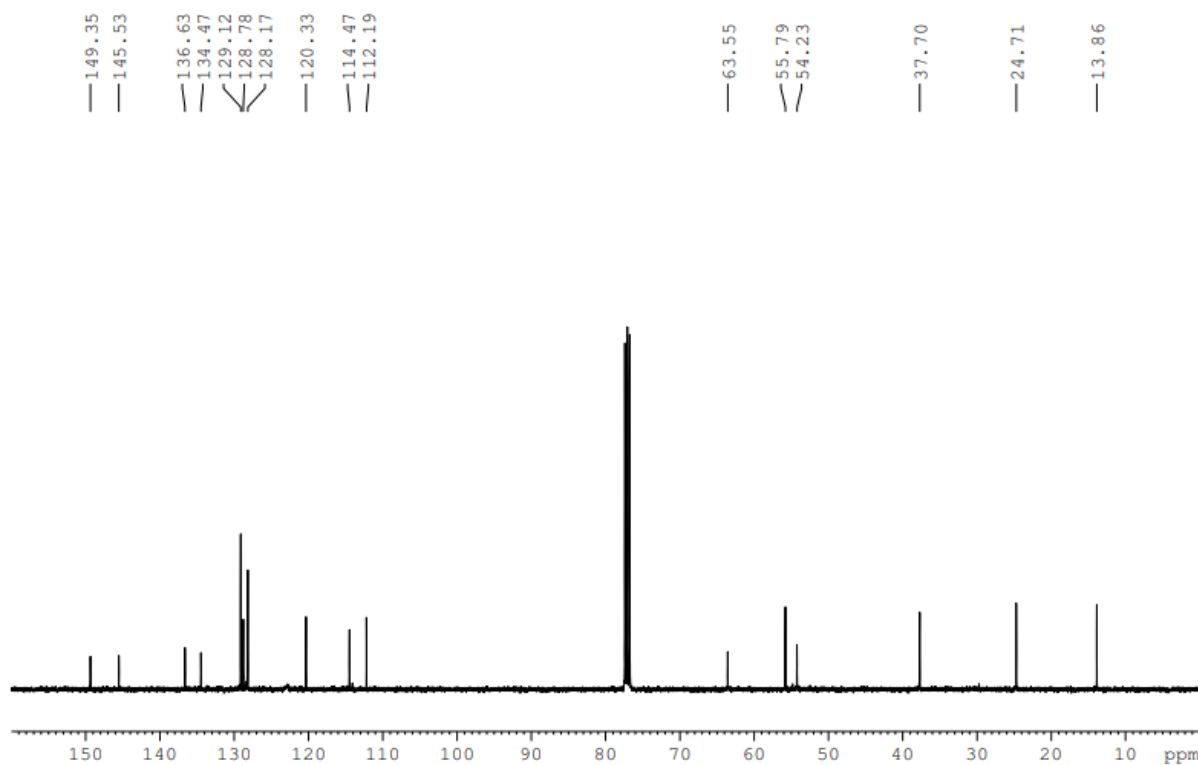
Substância 18:



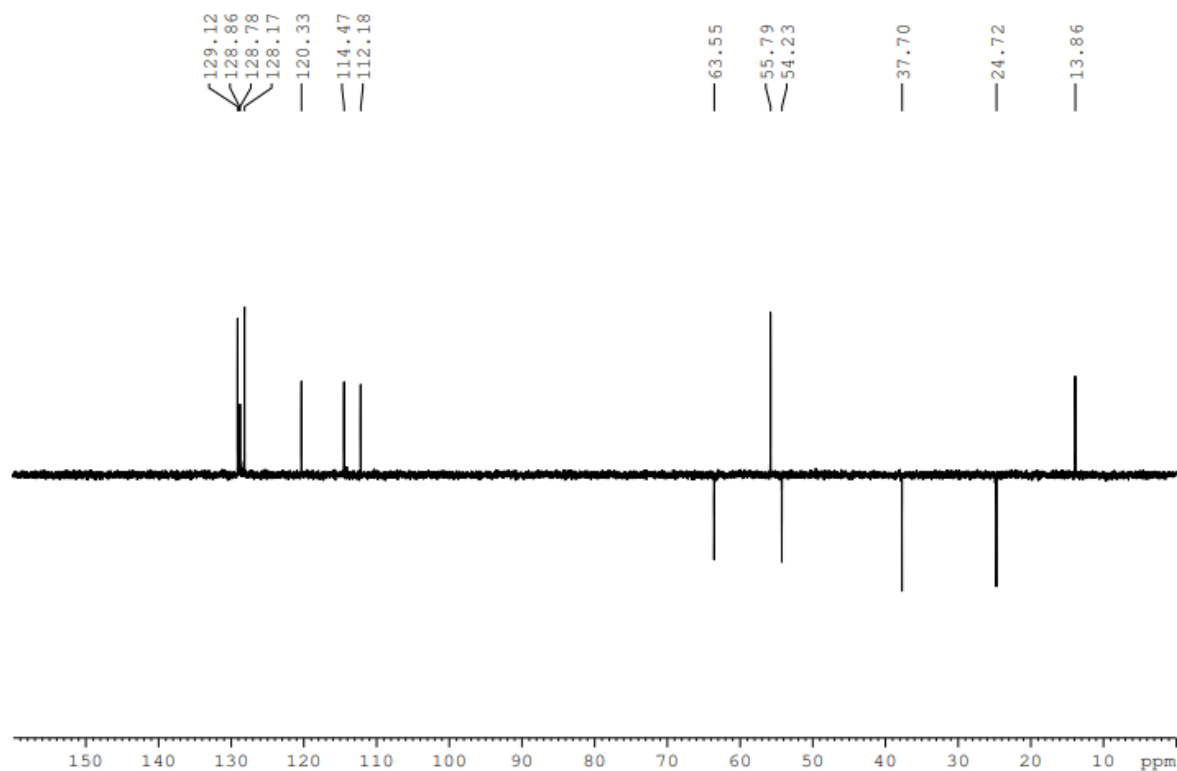
18.1: espectro de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



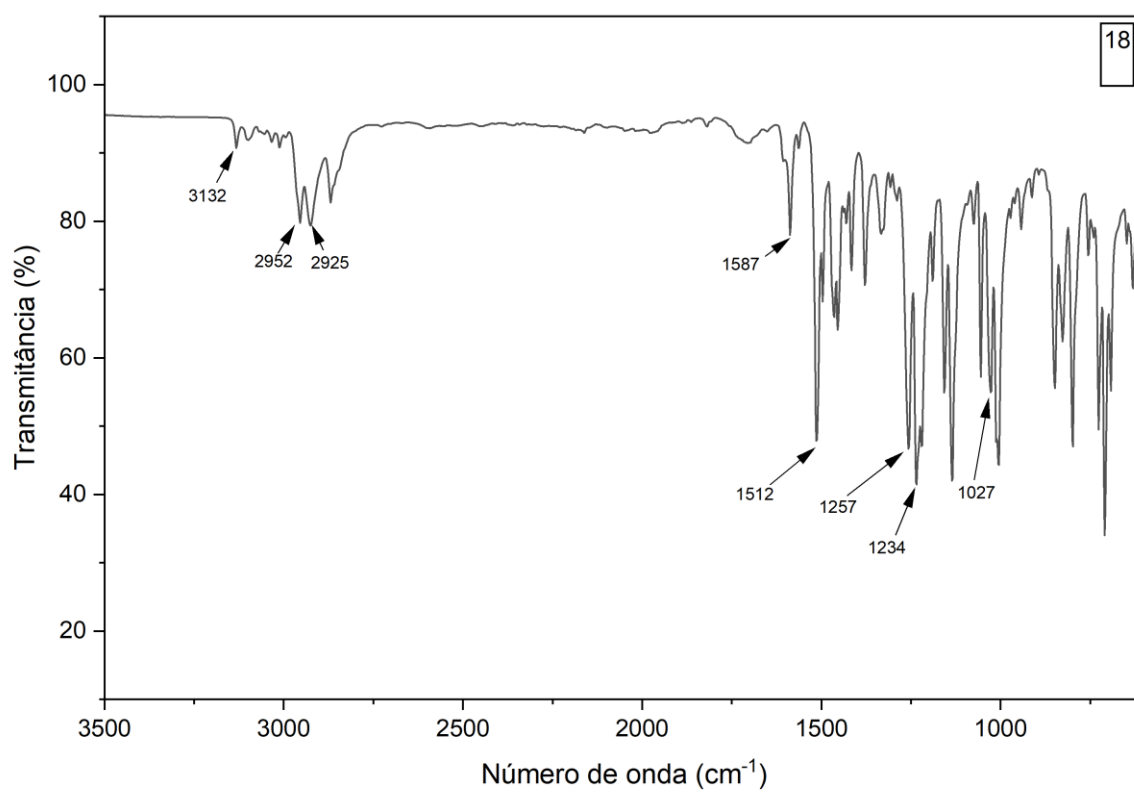
18.2: espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



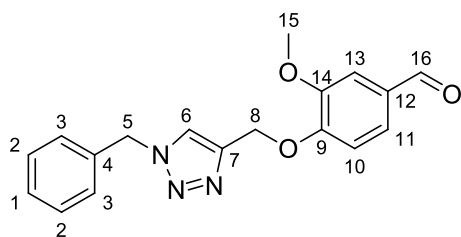
18.3: subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



18.4: espectro na região do infravermelho

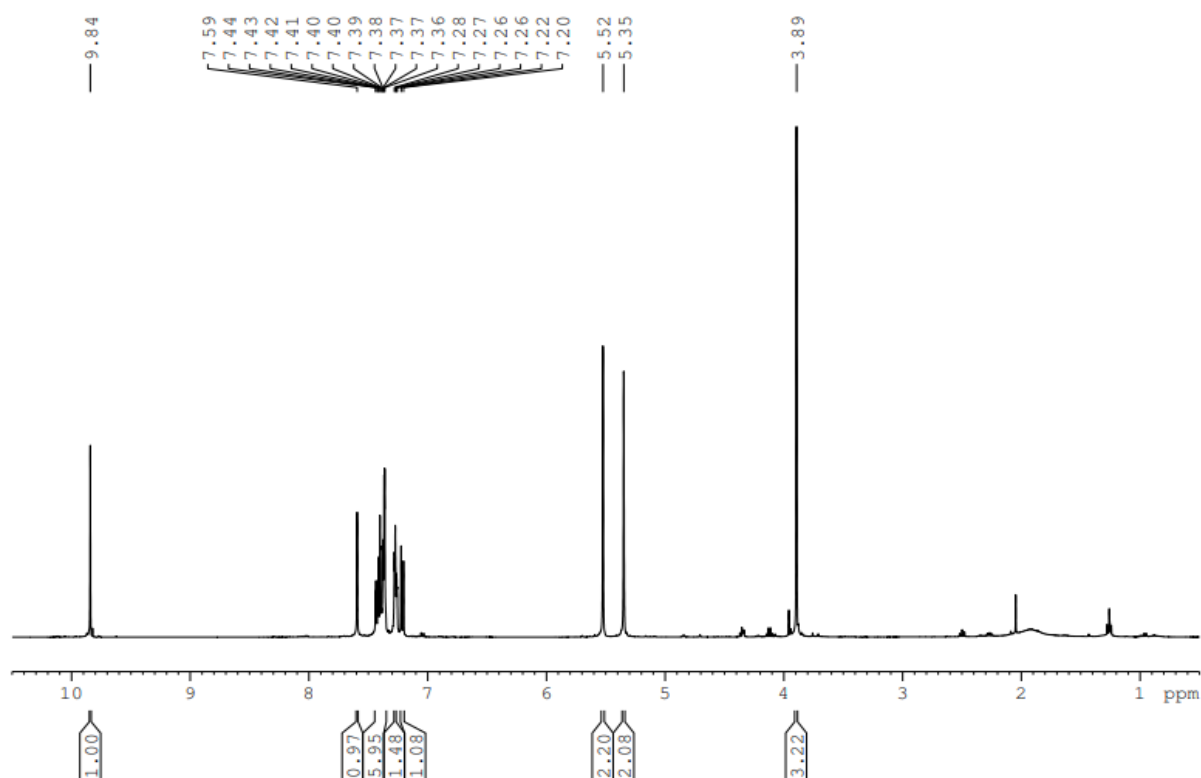


Substância 19:

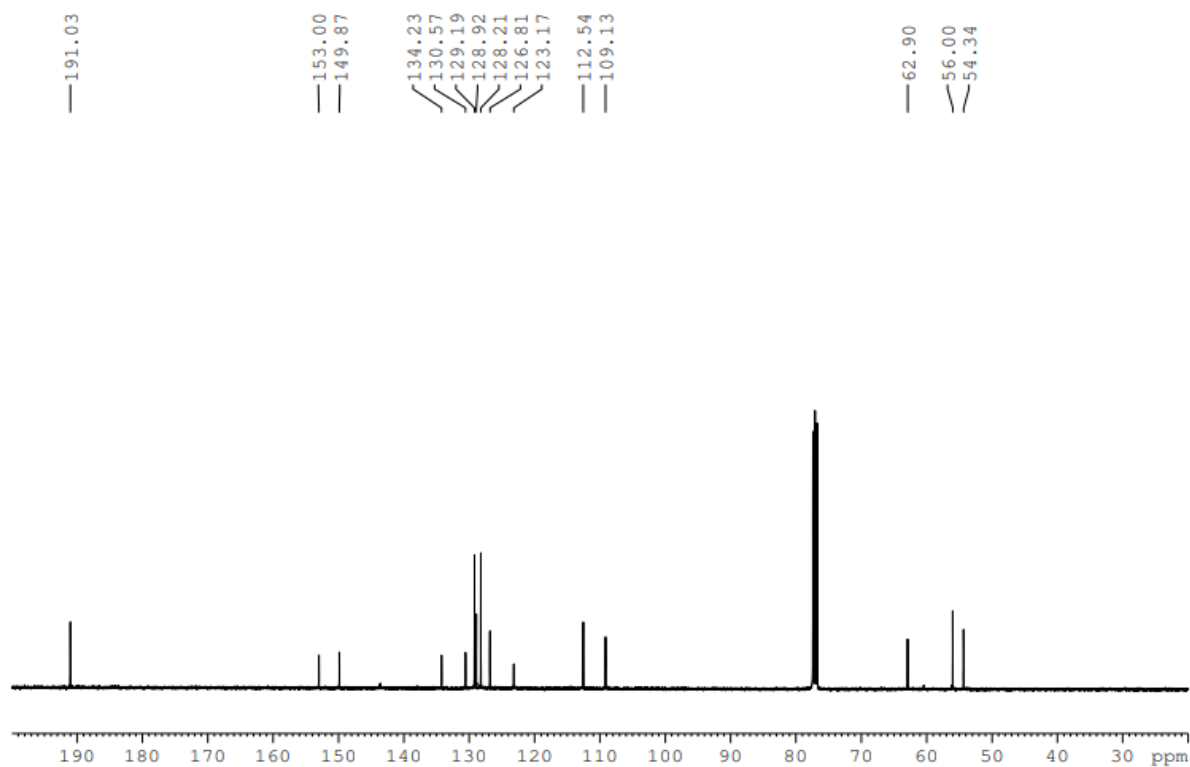


19

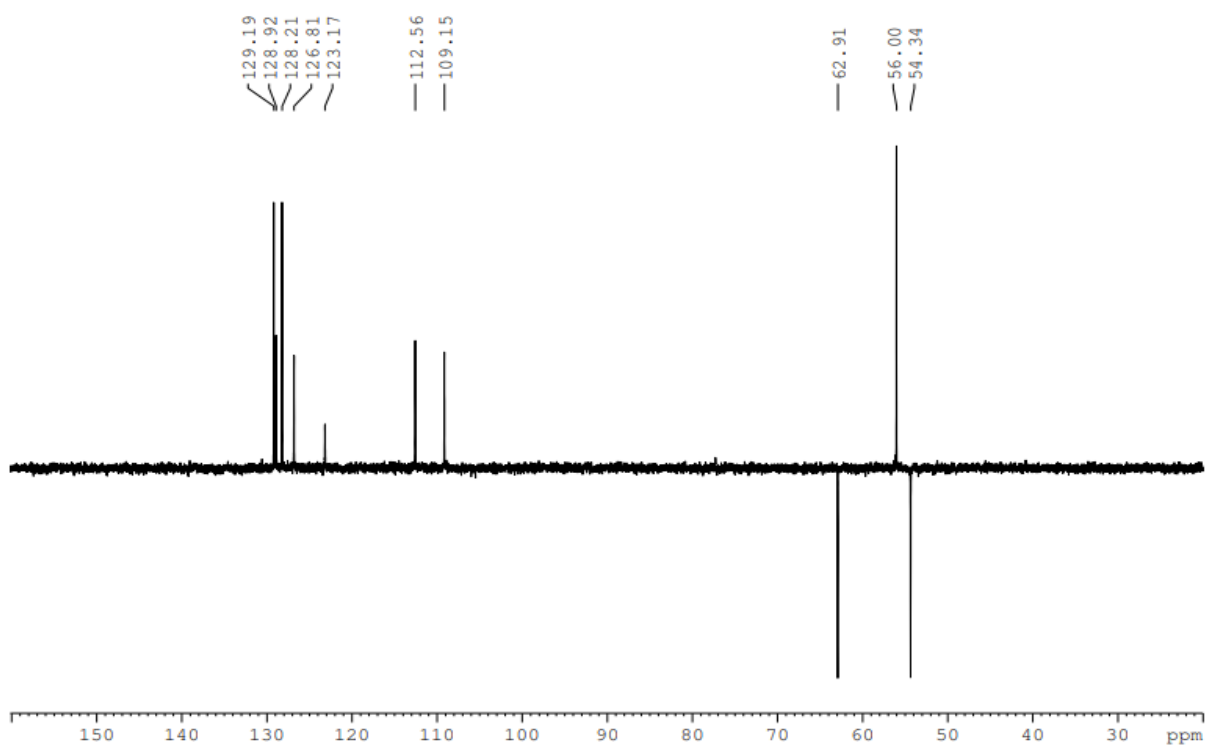
19.1: espectro de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



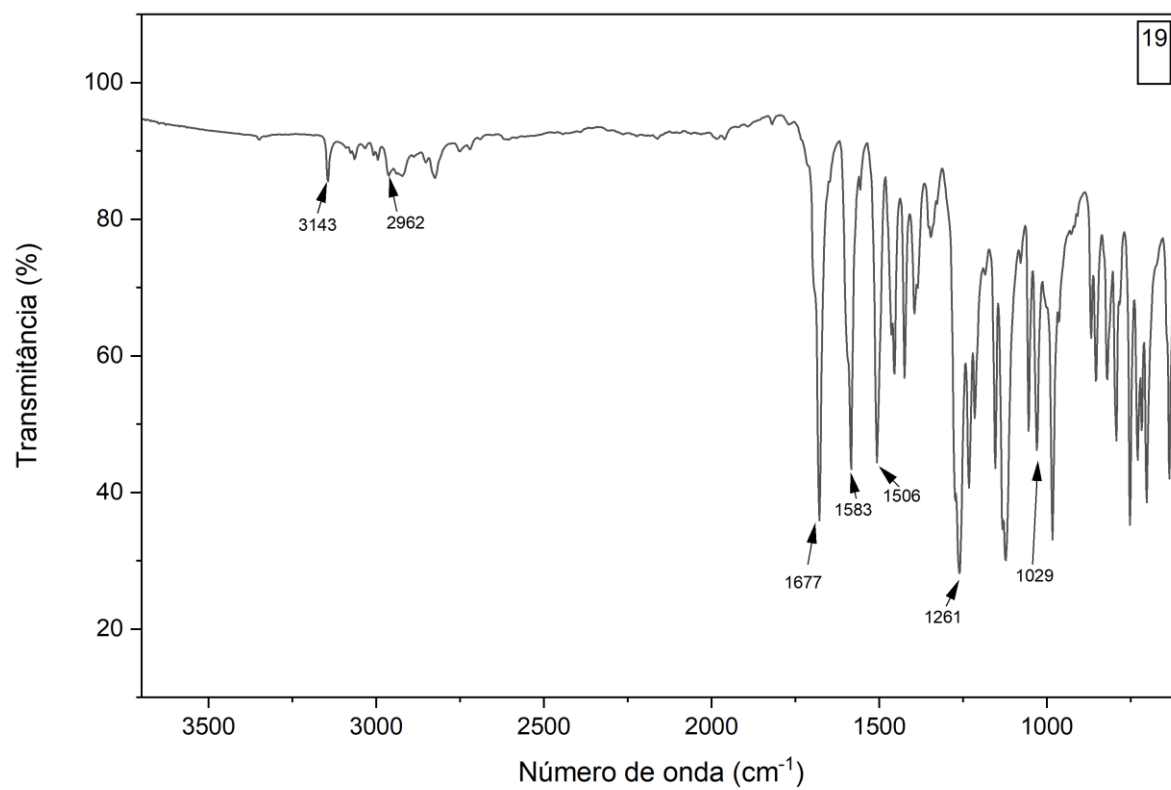
19.2: espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



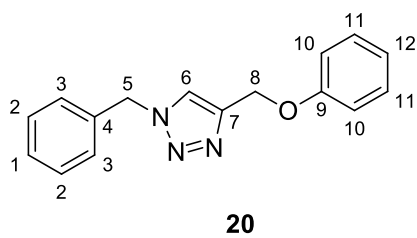
19.3: subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



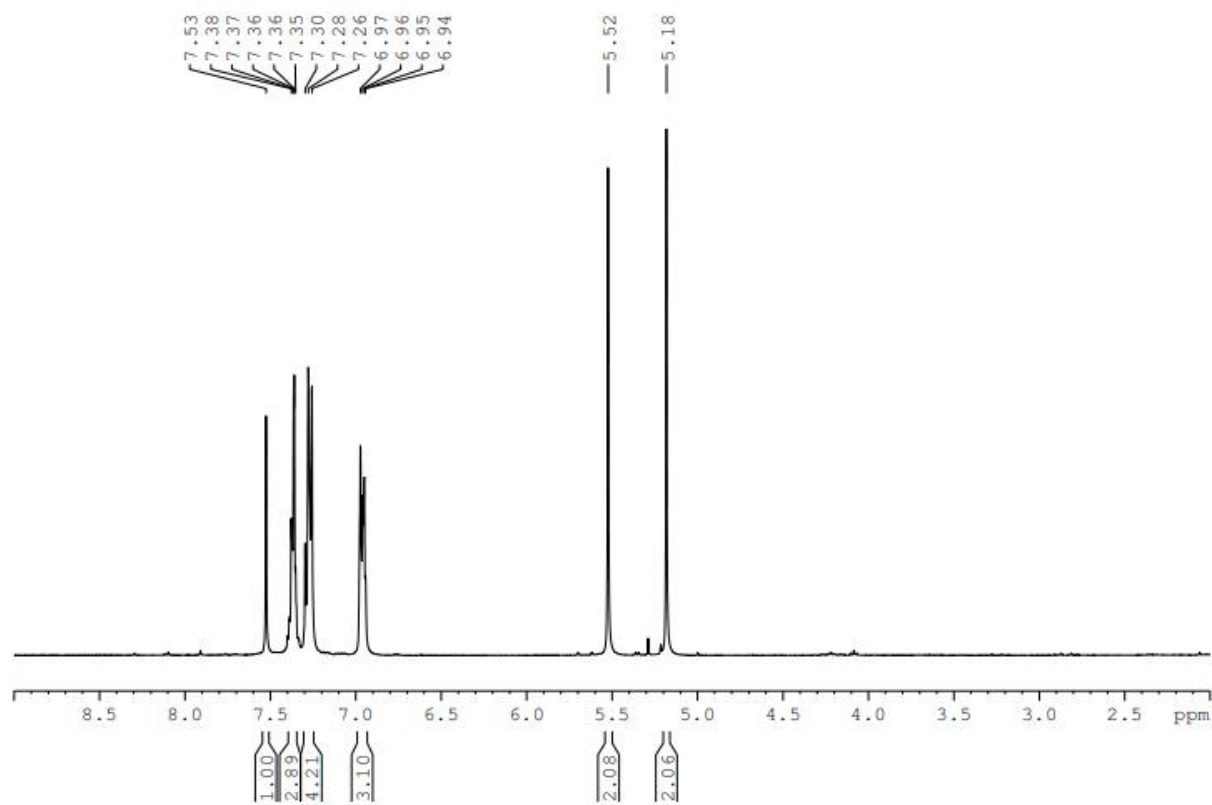
19.4: espectro na região do infravermelho



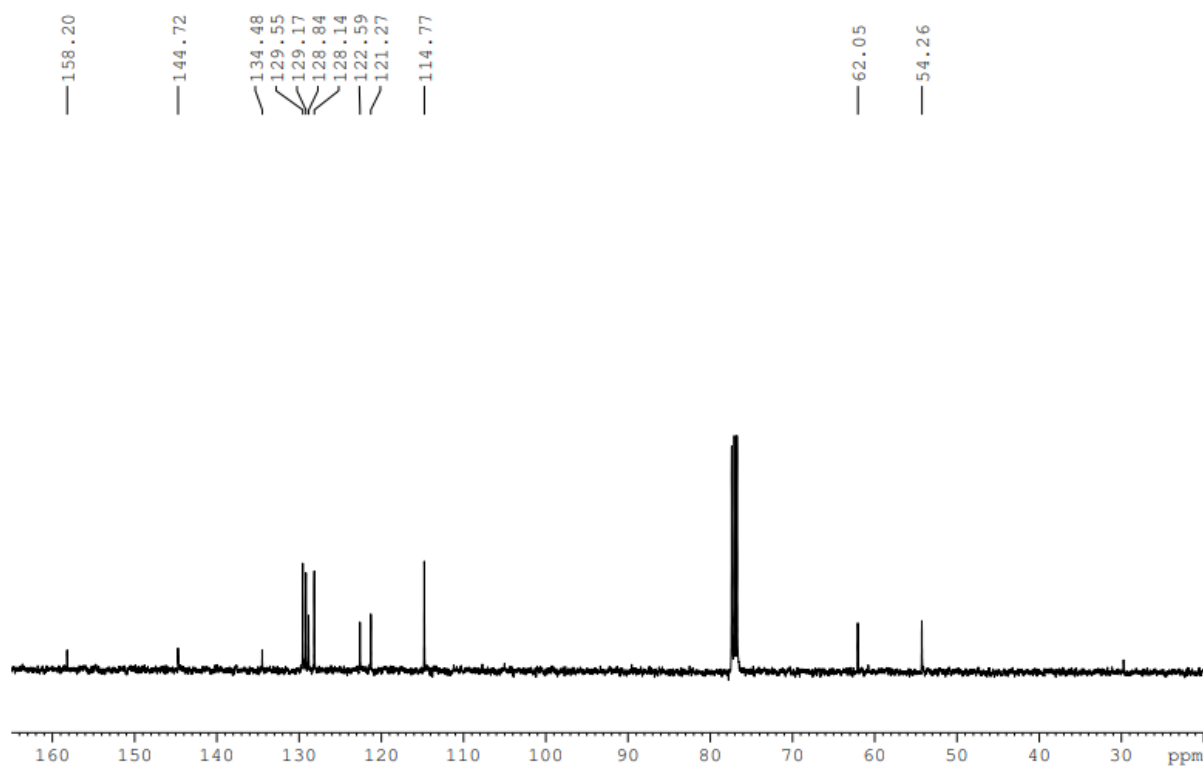
Substância 20:



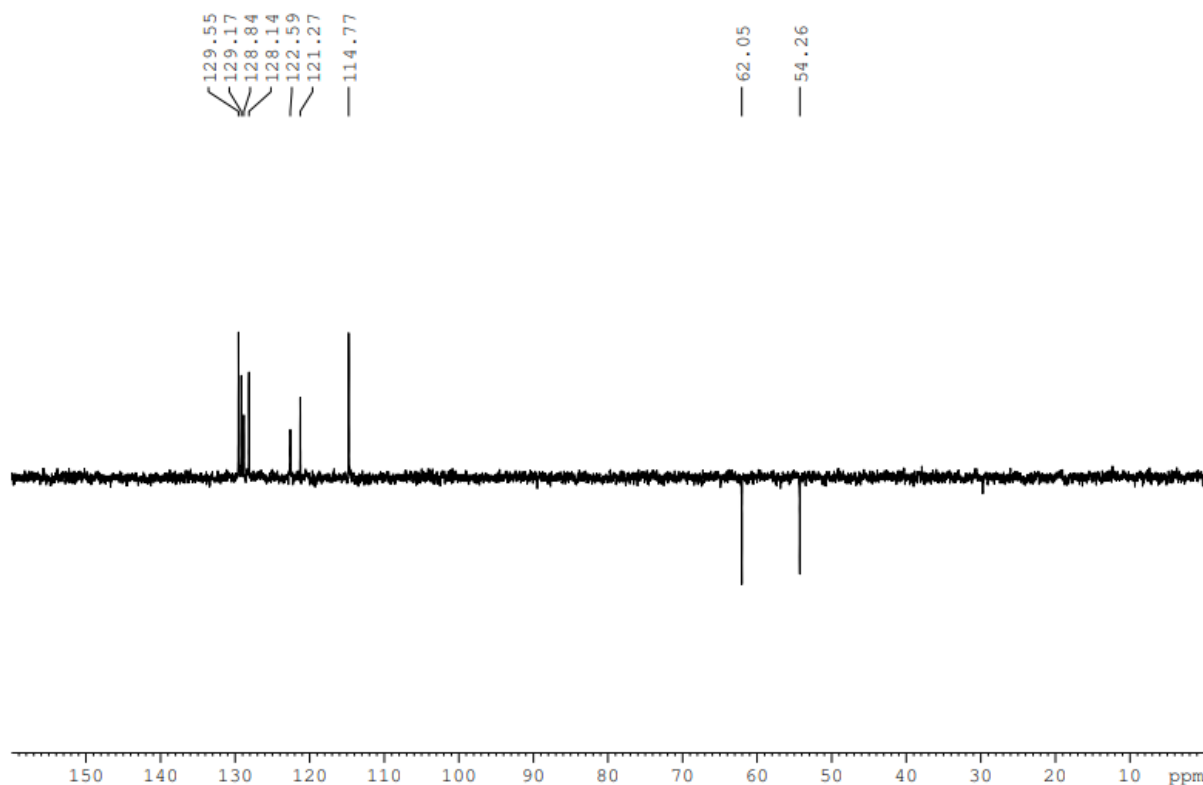
20.1: espectro de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



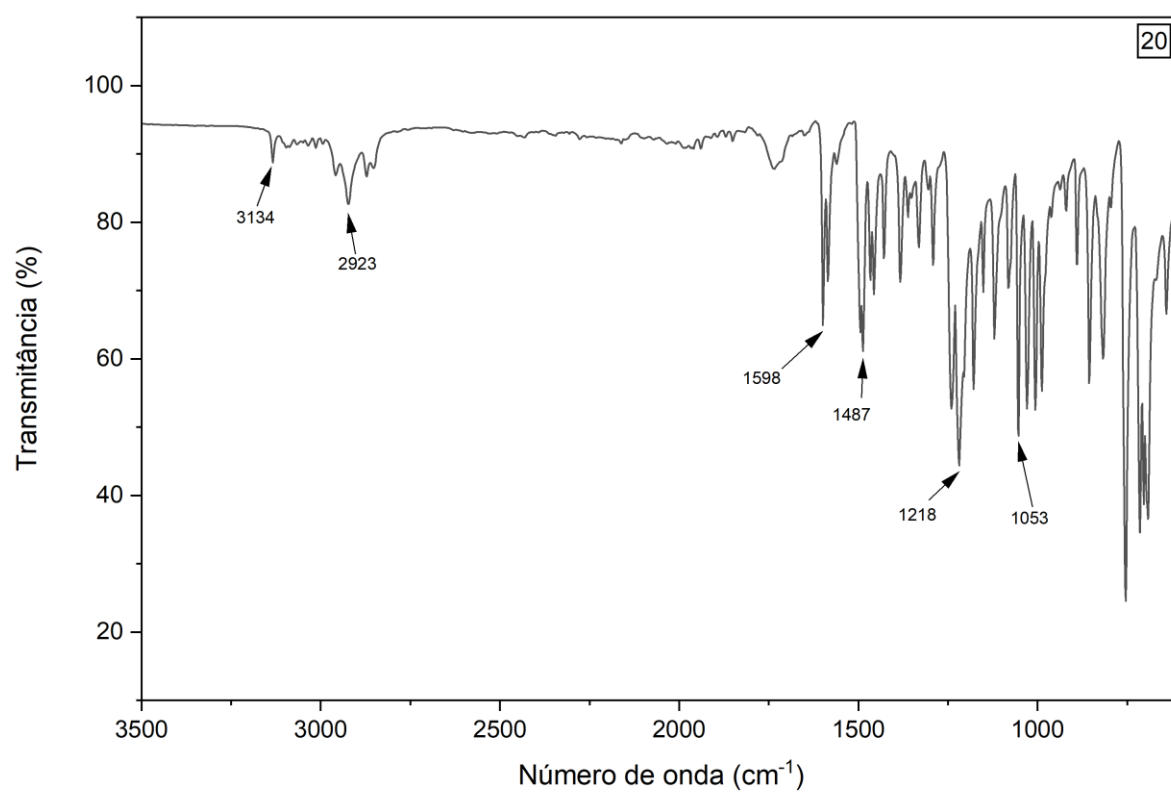
20.2: espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



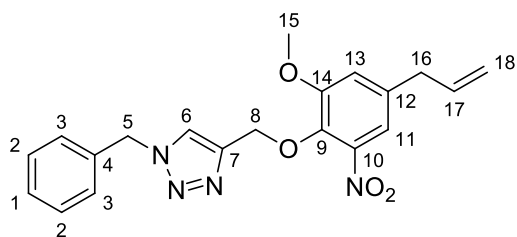
20.3: subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



20.4: espectro na região do infravermelho

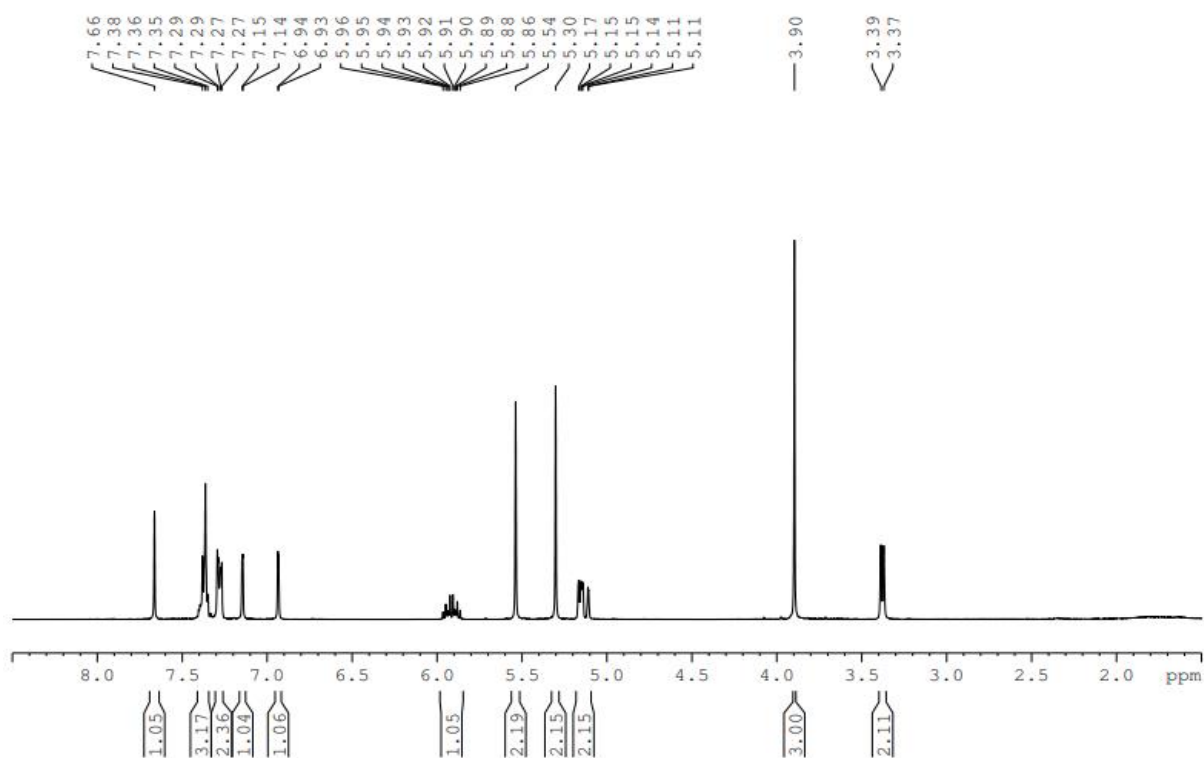


Substância 21:

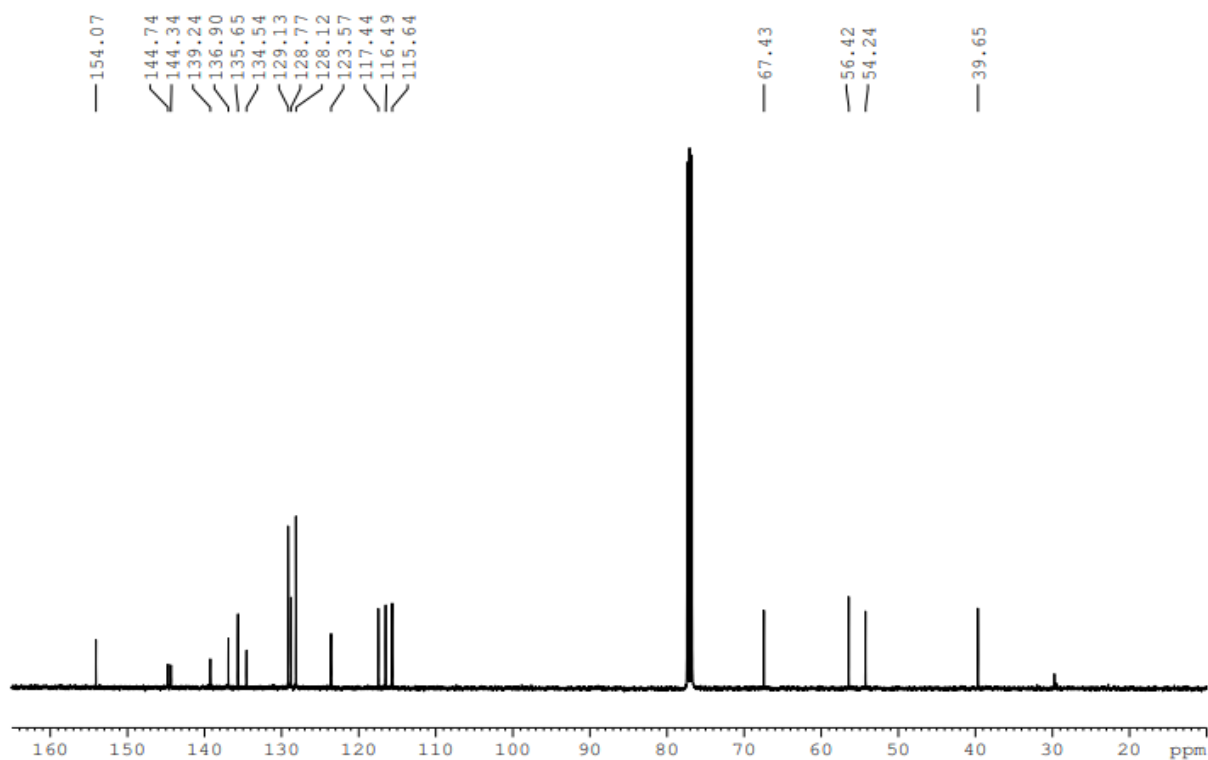


21

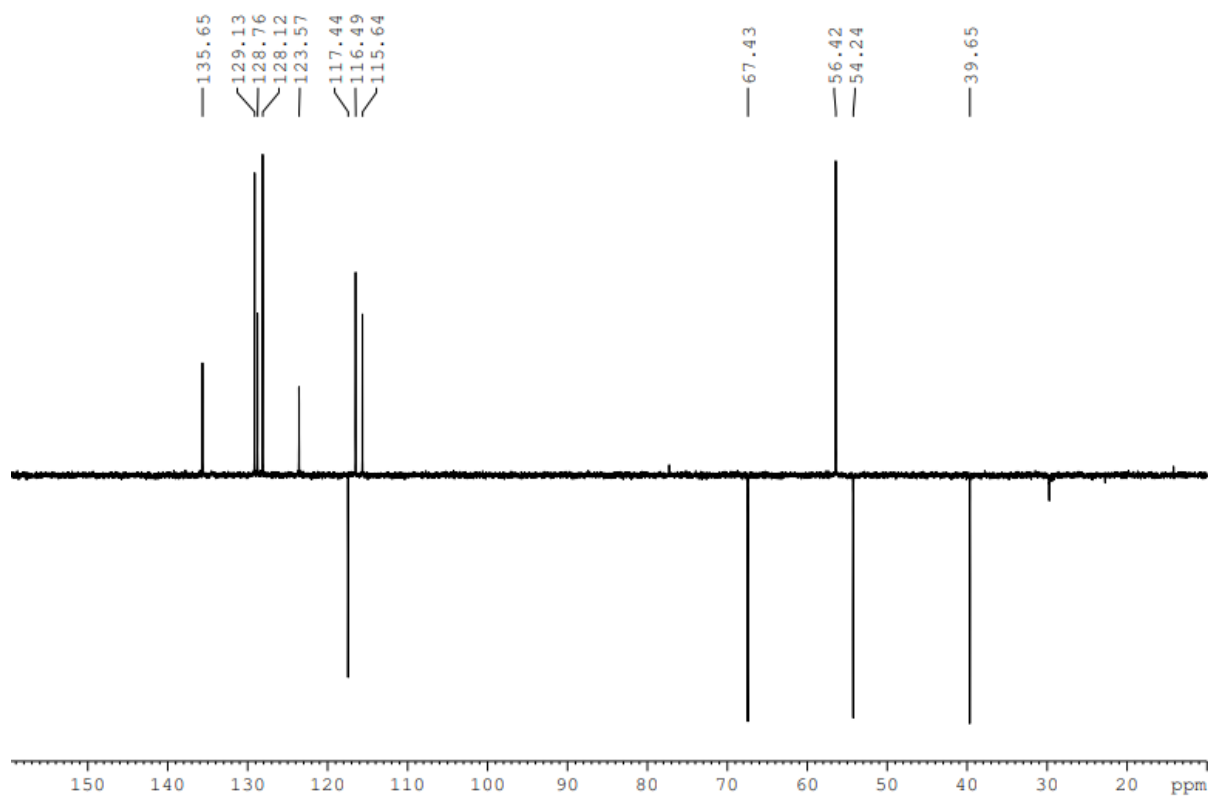
21.1: espectro de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



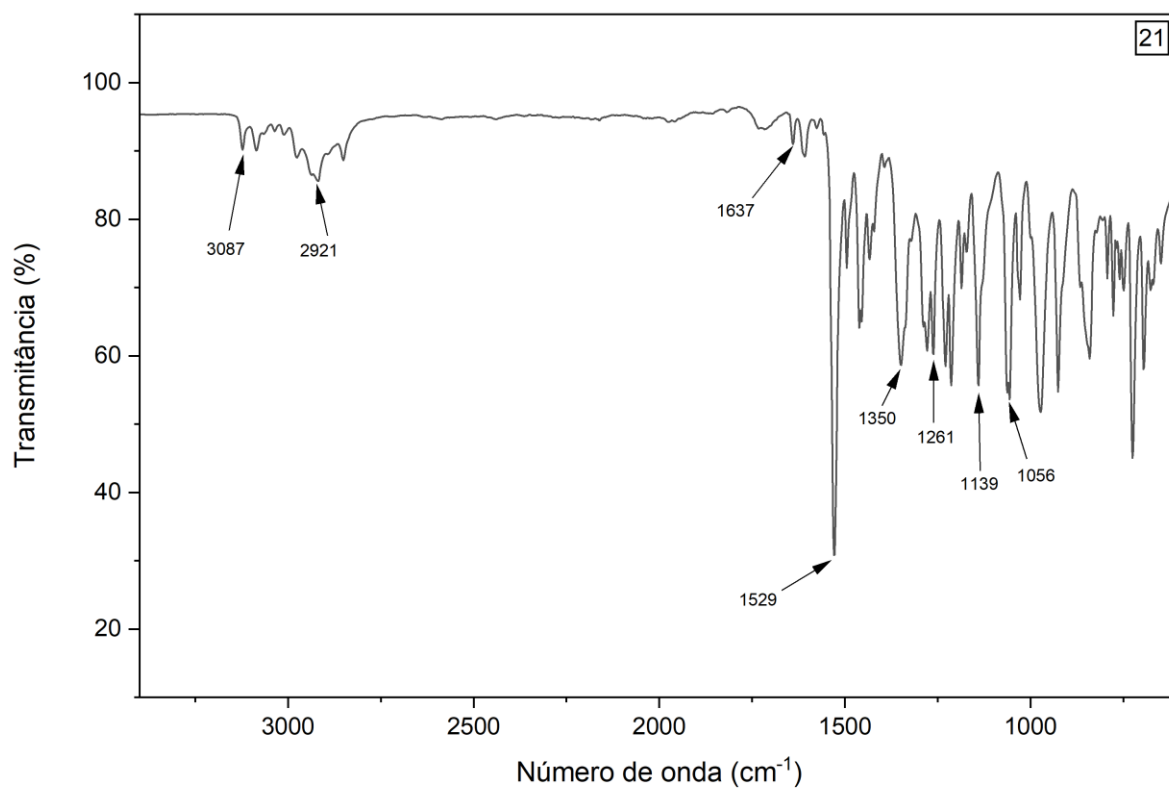
21.2: espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



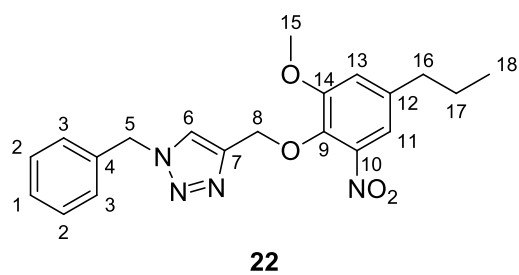
21.3: subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



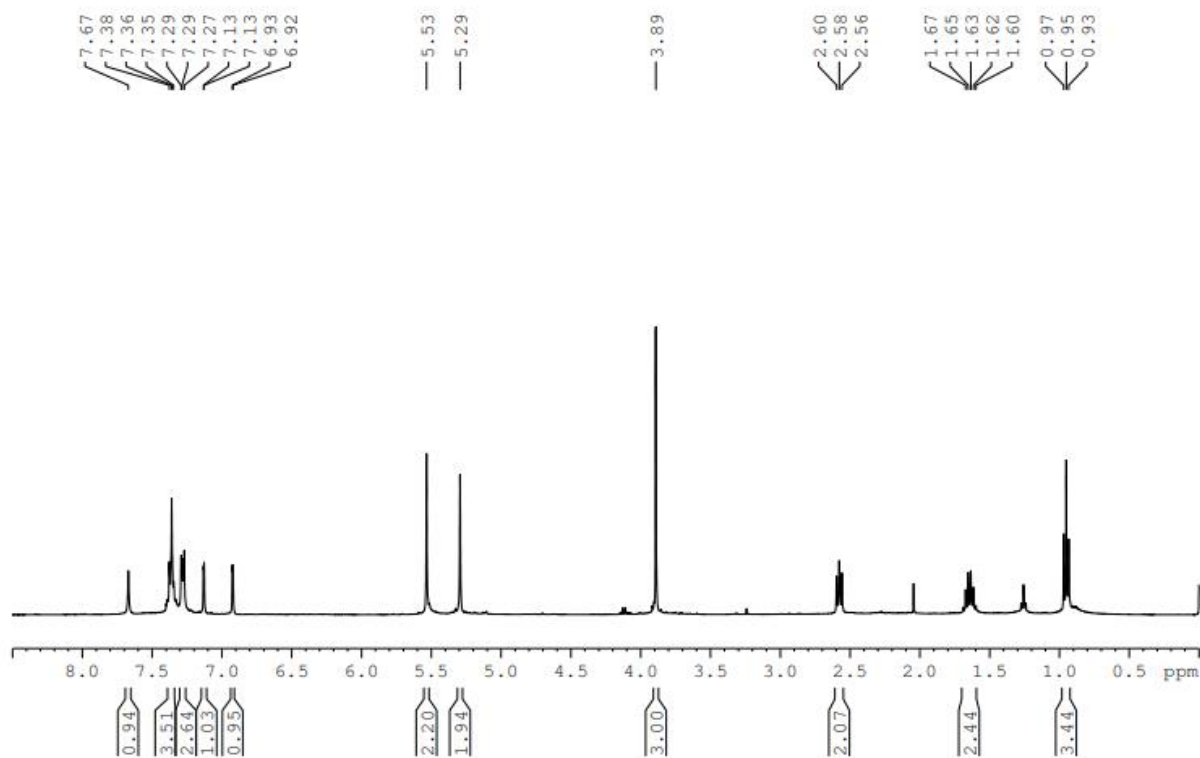
21.4: espectro na região do infravermelho



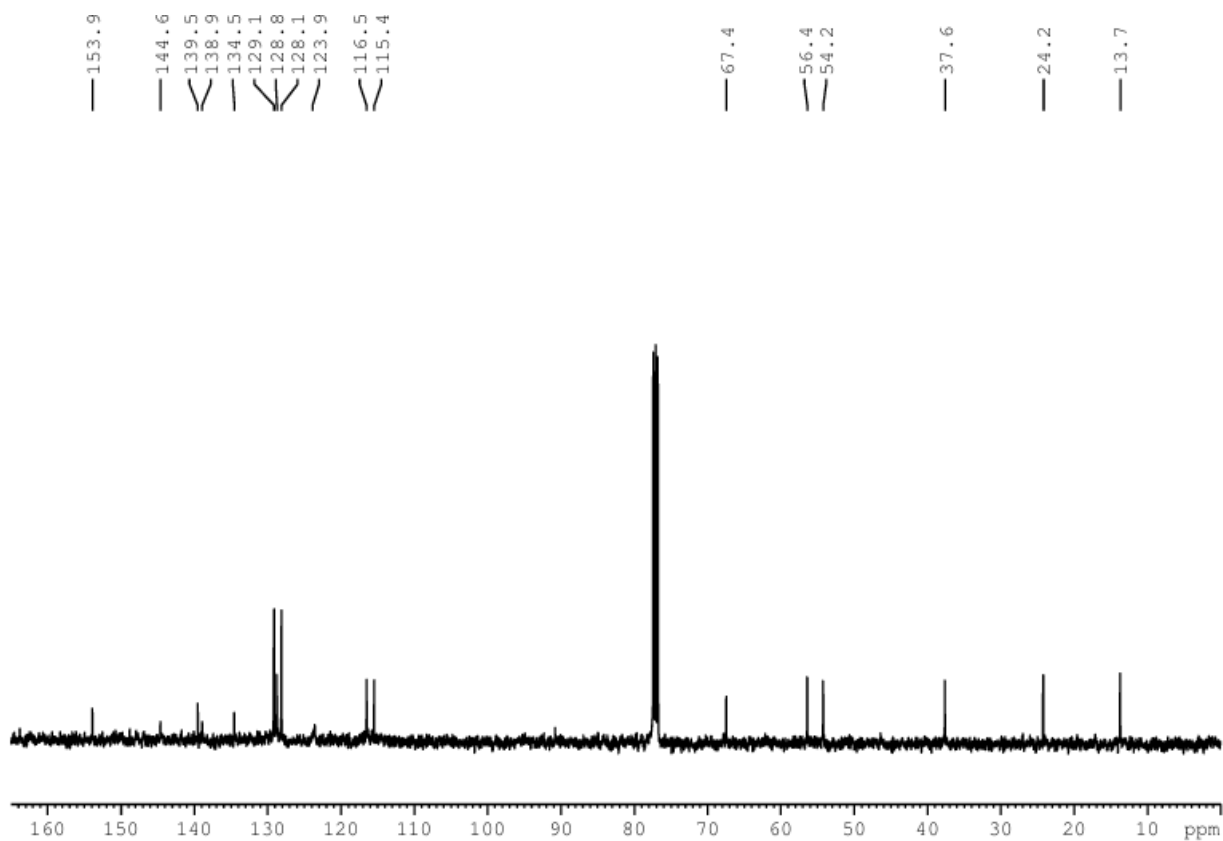
Substância 22:



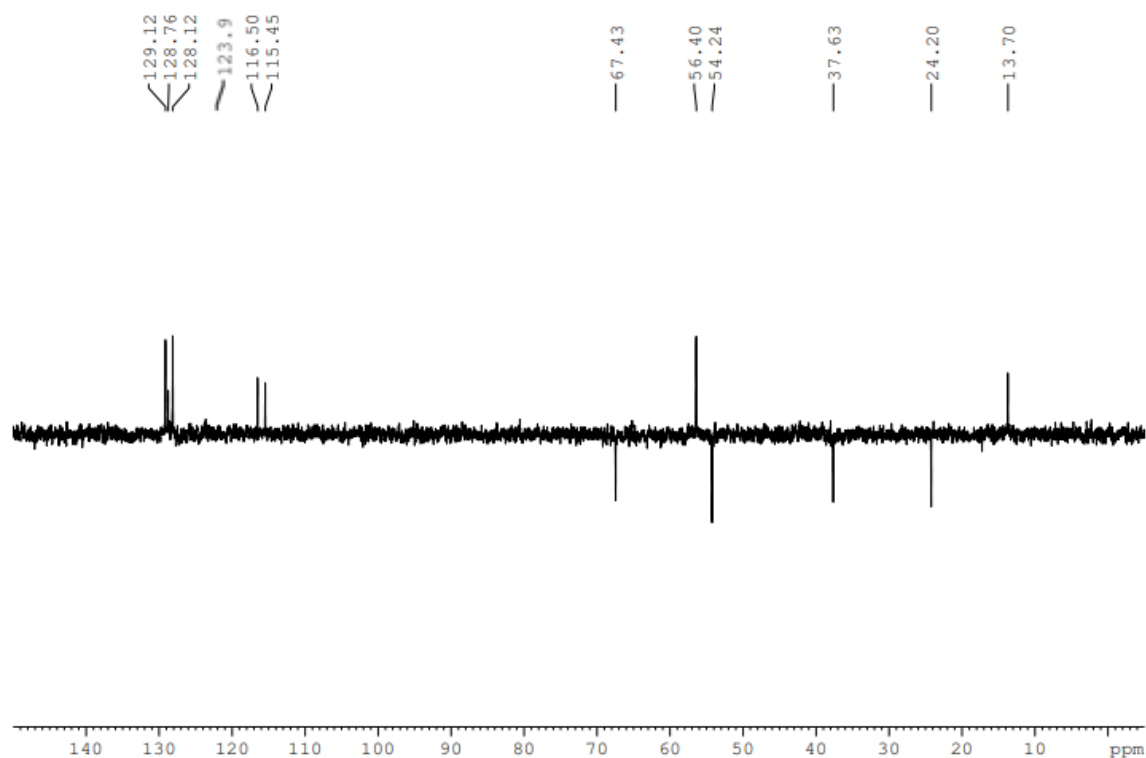
22.1: espectro de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



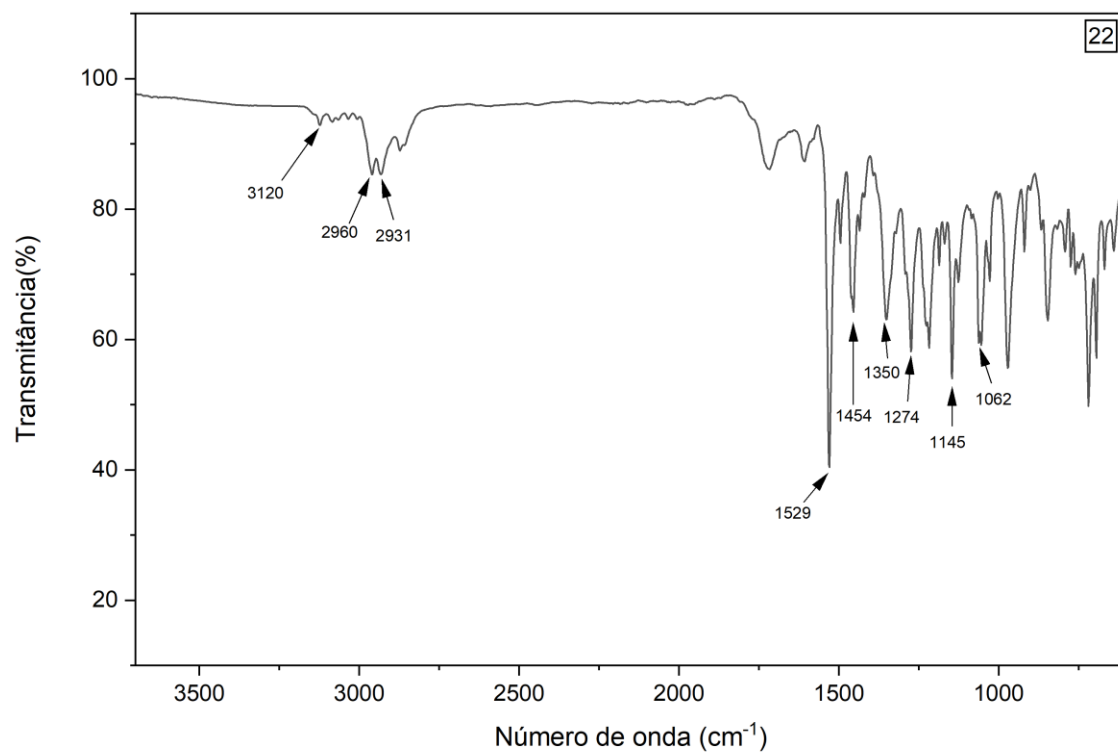
22.2: espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



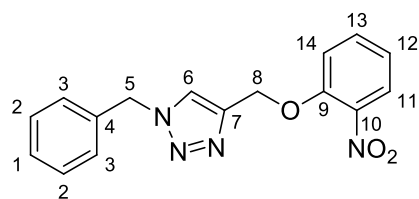
22.3: subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



22.4: espectro na região do infravermelho

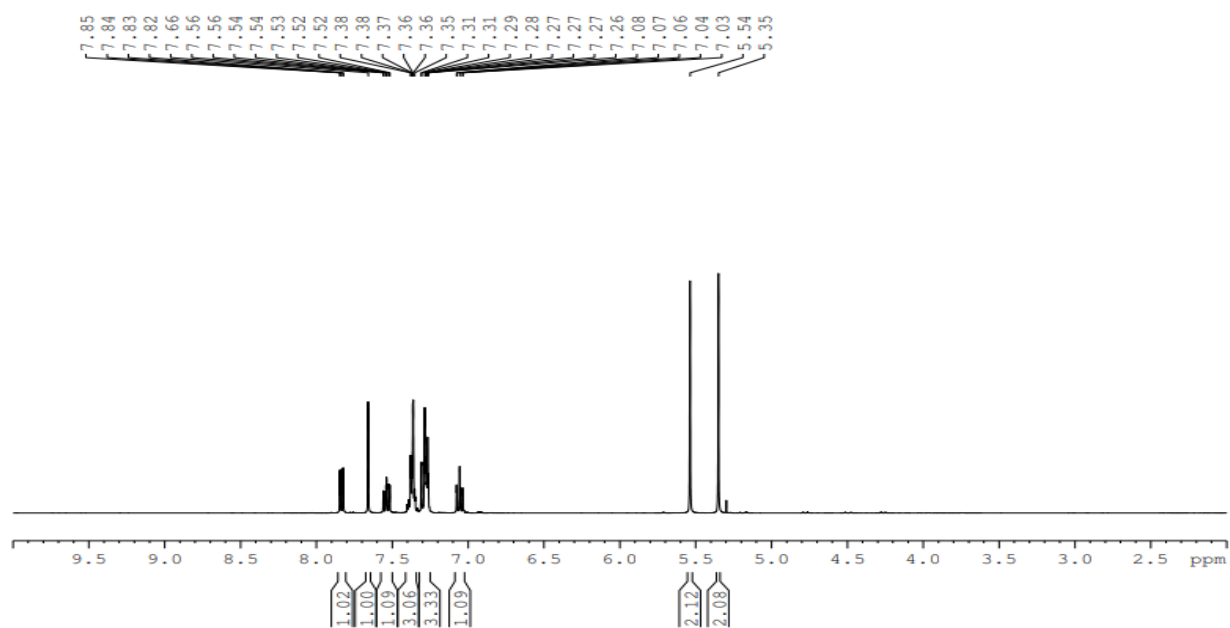


Substância 24:

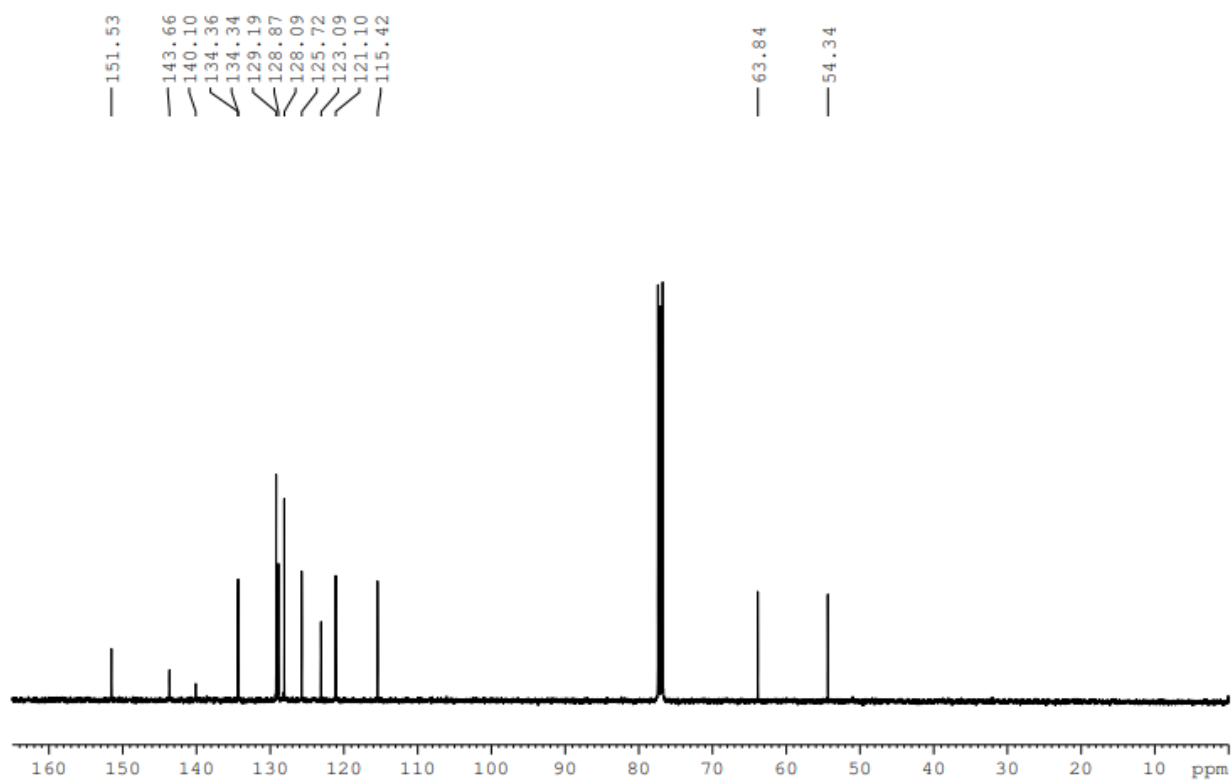


24

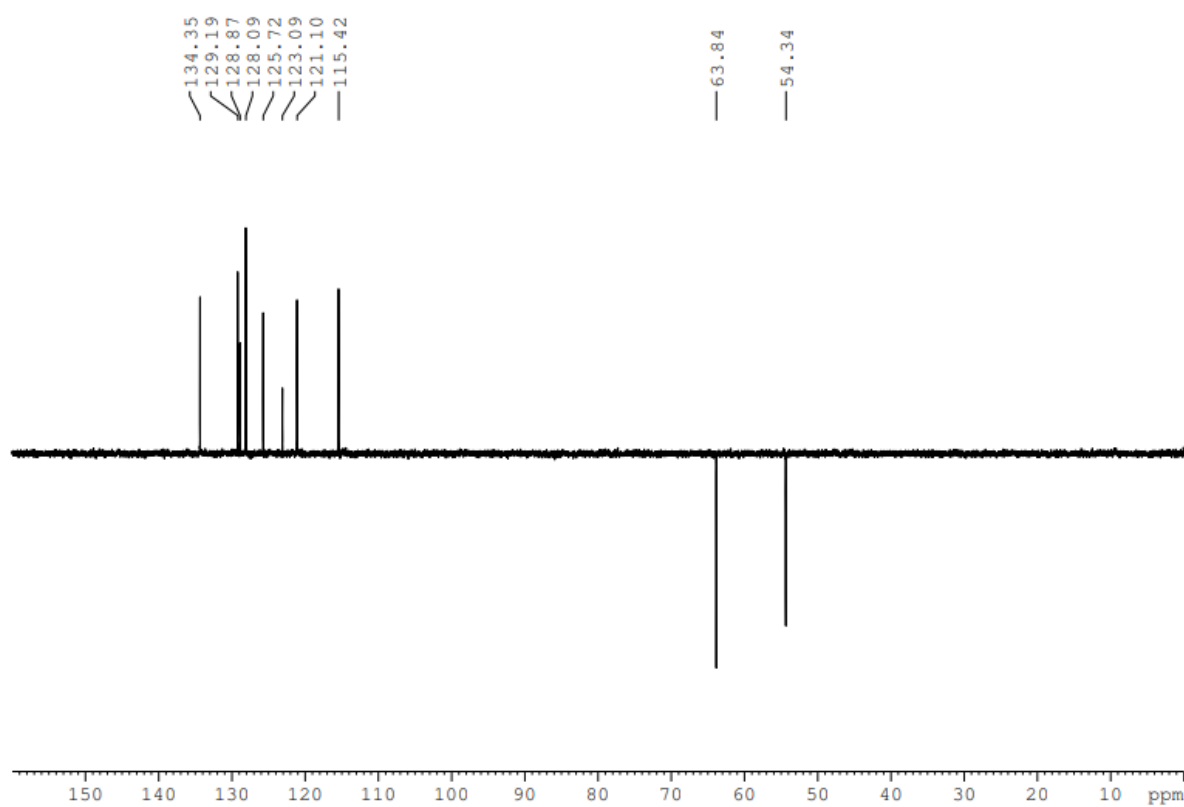
24.1: espectro de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



24.2: espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



24.3: subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



24.4: espectro na região do infravermelho

